

PCT

LTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

| | | |
|--|----|--|
| (51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07C 401/00, A61K 31/59 | A1 | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/00242 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 3. Januar 1997 (03.01.97) |
| (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/01788 (22) Internationales Anmeldedatum: 30. April 1996 (30.04.96) (30) Prioritätsdaten: 195 22 797.2 14. Juni 1995 (14.06.95) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESellschaft [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KIRSCH, Gerald [DE/DE]; Luciusstrasse 6b, D-14199 Berlin (DE). STEINMEYER, Andreas [DE/DE]; Seeburger Strasse 6, D-13581 Berlin (DE). NEEF, Günter [DE/DE]; Markgraf-Albrechtstrasse 4, D-10711 Berlin (DE). SCHWARZ, Katica [DE/DE]; Zillestrasse 109, D-10585 Berlin (DE). THIEROFF-EKERDT, Ruth [DE/DE]; Am Vierrutenberg 47, D-13469 Berlin (DE). WIESINGER, Herbert [DE/DE]; Luitpold Strasse 36, D-10781 Berlin (DE). MENRAD, Andreas [DE/DE]; Edeltrautstrasse 14, D-13505 Berlin (DE). HABEREY, Martin [DE/DE]; Neckarsulmerstrasse 15, D-12247 Berlin (DE). | | (81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RU, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. |

(54) Title: NOVEL VITAMIN D DERIVATIVES WITH C-25 SUBSTITUENTS, PROCESS FOR THEIR PREPARATION, INTERMEDIATE PRODUCTS AND THEIR USE IN PREPARING MEDICAMENTS

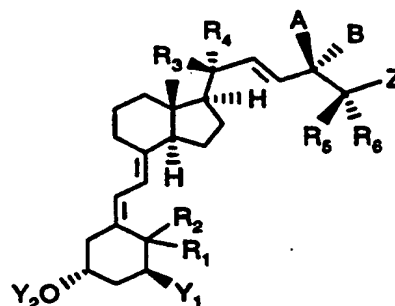
(54) Bezeichnung: NEUE VITAMIN D-DERIVATE MIT SUBSTITUENTEN AN C-25, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG, ZWISCHENPRODUKTE UND DIE VERWENDUNG ZUR HERSTELLUNG VON ARZNEIMITTELN

(57) Abstract

The invention concerns novel vitamin D derivatives with C-25 substituents of general formula (I). The invention also concerns a process for their preparation and their use in preparing medicaments.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft neue Vitamin D-Derivate mit Substituenten an C-25 der allgemeinen Formel (I), Verfahren zur Herstellung und die Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln.



(I)

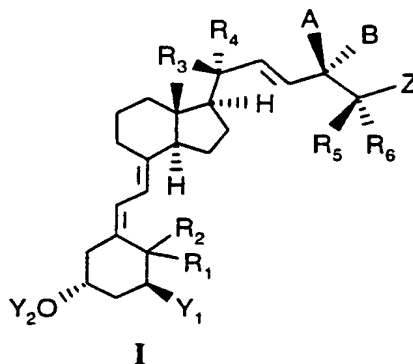
LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | |
|----|--------------------------------|----|-----------------------------------|----|--------------------------------|
| AM | Armenien | GB | Vereinigtes Königreich | MX | Mexiko |
| AT | Österreich | GE | Georgien | NE | Niger |
| AU | Australien | GN | Guinea | NL | Niederlande |
| BB | Barbados | GR | Griechenland | NO | Norwegen |
| BE | Belgien | HU | Ungarn | NZ | Neuseeland |
| BF | Burkina Faso | IE | Irland | PL | Polen |
| BG | Bulgarien | IT | Italien | PT | Portugal |
| BJ | Benin | JP | Japan | RO | Rumänien |
| BR | Brasilien | KE | Kenya | RU | Russische Föderation |
| BY | Belarus | KG | Kirgisistan | SD | Sudan |
| CA | Kanada | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | SE | Schweden |
| CF | Zentrale Afrikanische Republik | KR | Republik Korea | SG | Singapur |
| CG | Kongo | KZ | Kasachstan | SI | Slowenien |
| CH | Schweiz | LI | Liechtenstein | SK | Slowakei |
| CI | Côte d'Ivoire | LK | Sri Lanka | SN | Senegal |
| CM | Kamerun | LR | Liberia | SZ | Swasiland |
| CN | China | LK | Litauen | TD | Tschad |
| CS | Tschechoslowakei | LU | Luxemburg | TG | Togo |
| CZ | Tschechische Republik | LV | Lettland | TJ | Tadschikistan |
| DE | Deutschland | MC | Monaco | TT | Trinidad und Tobago |
| DK | Dänemark | MD | Republik Moldau | UA | Ukraine |
| EE | Estland | MG | Madagaskar | UG | Uganda |
| ES | Spanien | ML | Mali | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| FI | Finnland | MN | Mongolei | UZ | Usbekistan |
| FR | Frankreich | MR | Mauretanien | VN | Vietnam |
| GA | Gabon | MW | Malawi | | |

Neue Vitamin D-Derivate mit Substituenten an C-25, Verfahren zu ihrer Herstellung, Zwischenprodukte und die Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln

Die vorliegende Erfindung betrifft Vitamin D-Derivate mit Substituenten an C-25 der allgemeinen Formel I,



worin

Y_1 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxylgruppe, eine Alkanoyloxygruppe mit 1 bis 12 C-Atomen oder eine Aroyloxygruppe,

Y_2 ein Wasserstoffatom oder eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 12 C-Atomen oder eine Aroylgruppe,

R_1 und R_2 je ein Wasserstoffatom oder gemeinsam eine exocyclische Methylengruppe,

R_3 und R_4 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Chlor- oder Fluoratom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, gemeinsam eine Methylengruppe oder gemeinsam mit dem quartären Kohlenstoffatom 20 einen 3-7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen Ring,

A und B gemeinsam eine Ketogruppe oder A eine Gruppe OR' und B ein Wasserstoffatom oder B eine Gruppe OR' und A ein Wasserstoffatom, wobei R' ein Wasserstoffatom oder eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte Alkanoylgruppe mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen oder eine Aroylgruppe ist,

R_5 und R_6 gleichzeitig je ein Wasserstoffatom, ein Chlor- oder Fluoratom, eine Trifluormethylgruppe, einen gerad- oder verzweigt-kettigen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder R_5 und R_6 gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom 25 einen 3-7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen Ring und

Z einen gerad- oder verzweigt-kettigen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen der auch carbo- oder heterocyclische Partialstruktur haben kann und an beliebigen Positionen Ketogruppen,

Hydroxygruppen (α - oder β -ständig), die ihrerseits verethert oder verestert sein können, Aminogruppen, Halogenatome oder Carbonsäureester oder -amideinheiten aufweisen kann und durch eine Carbonylgruppe, eine Hydroxymethylengruppe oder eine Ethendiyl-Einheit ($-\text{CH}=\text{CH}-$, *E* oder *Z*-Geometrie) mit dem Kohlenstoffatom 25 verknüpft ist, bedeuten,

sowie Verfahren zu ihrer Herstellung, Zwischenprodukte für diese Verfahren, pharmazeutische Präparate, die diese Verbindungen enthalten sowie deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln.

Die für die Reste Y_1 und Y_2 möglichen Alkanoyl- bzw. Alkanoyloxygruppen mit 1 bis 12 C-Atomen leiten sich insbesondere von gesättigten Carbonsäuren ab. Diese Reste können cyclisch, acyclisch, carbocyclisch oder heterocyclisch sein. Die bevorzugten Reste leiten sich von C_1 - bis C_9 -, insbesondere C_2 - bis C_5 -Alkancarbonsäuren wie beispielsweise Acetyl(oxy)-, Propionyl(oxy)-, Butyryl(oxy)- ab.

Als Aroyl(oxy)gruppen sind die Benzoyl(oxy)- und substituierte Benzoyl(oxy)gruppen bevorzugt.

Für R_3 und R_4 gelten die folgenden bevorzugten Kombinationen: $\text{R}_3 = \text{H}$, $\text{R}_4 = \text{Methyl}$ oder $\text{R}_3 = \text{Methyl}$, $\text{R}_4 = \text{H}$; $\text{R}_3 = \text{F}$, $\text{R}_4 = \text{Methyl}$ oder $\text{R}_3 = \text{Methyl}$, $\text{R}_4 = \text{F}$; R_3 , $\text{R}_4 = \text{Methyl}$; R_3 und R_4 bilden zusammen eine Methylengruppe oder gemeinsam mit dem tertiären Kohlenstoffatom 20 einen Cyclopropylring.

Für A und B gelten folgende bevorzugte Kombinationen:

$\text{A} = \text{OH}$, $\text{B} = \text{H}$ oder $\text{A} = \text{H}$, $\text{B} = \text{OH}$ sowie A und B bilden eine Carbonylgruppe.

Für R_5 und R_6 gelten folgende bevorzugte Kombinationen:

R_5 , $\text{R}_6 = \text{Methyl}$ oder Ethyl; R_5 und R_6 bilden gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom 25 einen Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylring.

Besonders bevorzugt sind die Fälle R_5 , $\text{R}_6 = \text{Methyl}$ sowie R_5 und R_6 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom 25 einen Cyclopropylring.

Für Z gelten folgende Bevorzugungen:

$\text{Z} = -\text{C}(\text{O})-\text{R}_9$ oder $\text{Z} = -\text{CH}(\text{OH})-\text{R}_9$ (α - oder β -Hydroxy), wobei R_9 ein gerad- oder verzweigt-kettiger, gesättigter oder ungesättigter Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen ist oder auch carbo- oder heterocyclisch sein kann oder derartige Partialstrukturen aufweisen kann und auch perfluoriert sein kann.

Für R_9 gelten folgende besondere Bevorzugungen:

R_9 = Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, i-Propyl, i-Butyl, t-Butyl, 1-Butenyl, 1-Pentenyl, 1-Butinyl, 1-Pentinyl, Phenyl, Furanyl, Pyridinyl, Trifluormethyl, Perfluorethyl, Perfluoropropyl, Perfluorbutyl, Perfluoropentyl oder Perfluorhexyl.

Weiterhin gilt für Z die folgende Bevorzugung:

$Z = \text{---} \text{CH=CH} \text{---} \text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$, mit $R_{12} = \text{C}_1\text{--C}_{10}\text{-Alkyl- oder Alkoxy (geradkettig, verzweigt, gesättigt, ungesättigt, cyclisch) oder}$

$Z = \text{---} \text{C}\equiv\text{C} \text{---} \text{R}_{13}$, mit $R_{13} = \text{C}_1\text{--C}_{10}\text{-Alkyl geradkettig, verzweigt, gesättigt, ungesättigt, cyclisch), wobei } R_{13} \text{ auch Substituenten (Ketogruppen, Hydroxygruppen, Carbonsäureester, -amide, Halogene) tragen kann.}$

Besonders bevorzugt gemäß vorliegender Erfindung sind die folgenden Verbindungen:

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Acetyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

→ (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Acetyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

→ (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxopropyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxopropyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxo-octyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxo-octyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxononyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxononyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Benzoyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Benzoyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(2-Furanylcabonyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(2-Furanylcabonyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(2,2-Dimethyl-1-oxopropyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(2,2-Dimethyl-1-oxopropyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(2-Pyridinylcarbonyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(2-Pyridinylcarbonyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxo-2-hexenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxo-2-hexenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxo-2-hexinyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxo-2-hexinyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(Cyclopropylcarbonyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(Cyclopropylcarbonyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(3-Ethoxy-3-oxo-1-propenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-(3-Ethoxy-3-oxo-1-propenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-[3-(1,1-Dimethylethoxy)-3-oxo-1-propenyl]-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-[3-(1,1-Dimethylethoxy)-3-oxo-1-propenyl]-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(3-Propoxy-3-oxo-1-propenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-(3-Propoxy-3-oxo-1-propenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(3-Butoxy-3-oxo-1-propenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-(3-Butoxy-3-oxo-1-propenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-[1S,3R,24S,25(S)]-25-(1-Hydroxy-2,2,3,3,4,4,5,5,5-nonafluoropentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-[1S,3R,24S,25(R)]-25-(1-Hydroxy-2,2,3,3,4,4,5,5,5-nonafluoropentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-[1S,3R,24R,25(S)]-25-(1-Hydroxy-2,2,3,3,4,4,5,5,5-nonafluoropentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-[1S,3R,24R,25(R)]-25-(1-Hydroxy-2,2,3,3,4,4,5,5,5-nonafluoropentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-[1S,3R,24S,25(S)]-25-(1-Hydroxy-2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,7-tridecafluorheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-[1S,3R,24S,25(R)]-25-(1-Hydroxy-2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,7-tridecafluorheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-[1S,3R,24R,25(S)]-25-(1-Hydroxy-2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,7-tridecafluorheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-[1S,3R,24R,25(R)]-25-(1-Hydroxy-2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,7-tridecafluorheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(Trifluoracetyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(Trifluoracetyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(Perfluorethylcarbonyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(Perfluorethylcarbonyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(Perfluorpropylcarbonyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(Perfluorpropylcarbonyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(Perfluorbutylcarbonyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(Perfluorbutylcarbonyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(Perfluorpentylcarbonyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(Perfluorpentylcarbonyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(Perfluorhexylcarbonyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(Perfluorhexylcarbonyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Acetyl-20-methyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Acetyl-20-methyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-20-Methyl-25-(1-oxopropyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-20-Methyl-25-(1-oxopropyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-20-Methyl-25-(1-oxobutyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-20-Methyl-25-(1-oxobutyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-20-Methyl-25-(1-oxopentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-20-Methyl-25-(1-oxopentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-20-Methyl-25-(1-oxohexyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-20-Methyl-25-(1-oxohexyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-20-Methyl-25-(1-oxoheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-20-Methyl-25-(1-oxoheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-20-Methyl-25-(1-oxooctyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-20-Methyl-25-(1-oxooctyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-20-Methyl-25-(1-oxononyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-20-Methyl-25-(1-oxononyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24R)-25-Acetyl-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24S)-25-Acetyl-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24R)-25-(1-Oxopropyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24S)-25-(1-Oxopropyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24R)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24S)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24R)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24S)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24R)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24S)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24R)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24S)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24R)-25-(1-Oxooctyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24S)-25-(1-Oxooctyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24R)-25-(1-Oxononyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24S)-25-(1-Oxononyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24R)-25-Acetyl-20-methyl-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24S)-25-Acetyl-20-methyl-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24R)-20-Methyl-25-(1-oxopropyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24S)-20-Methyl-25-(1-oxopropyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24R)-20-Methyl-25-(1-oxobutyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24S)-20-Methyl-25-(1-oxobutyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24R)-20-Methyl-25-(1-oxopentyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24S)-20-Methyl-25-(1-oxopentyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24R)-20-Methyl-25-(1-oxohexyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24S)-20-Methyl-25-(1-oxohexyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24R)-20-Methyl-25-(1-oxoheptyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24S)-20-Methyl-25-(1-oxoheptyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24R)-20-Methyl-25-(1-oxooctyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24S)-20-Methyl-25-(1-oxooctyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24R)-20-Methyl-25-(1-oxononyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24S)-20-Methyl-25-(1-oxononyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-[1S,3R,25(R)]-1,3-Dihydroxy-25-(1-hydroxy-2,2,3,3,4,4,5,5,5-nonafluoropentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-on

(5Z,7E,22E)-[1S,3R,25(S)]-1,3-Dihydroxy-25-(1-hydroxy-2,2,3,3,4,4,5,5,5-nonafluoropentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-on

(5Z,7E,22E)-[1S,3R,25(R)]-1,3-Dihydroxy-25-(1-hydroxy-2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,7-tridecafluorheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-on

(5Z,7E,22E)-[1S,3R,25(S)]-1,3-Dihydroxy-25-(1-hydroxy-2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,7-tridecafluorheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-on

(5Z,7E,22E)-(3S,24R)-25-Acetyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-3,24-diol

(5Z,7E,22E)-(3S,24S)-25-Acetyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-3,24-diol

(5Z,7E,22E)-(3S,24R)-25-(1-Oxopropyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-3,24-diol

(5Z,7E,22E)-(3S,24S)-25-(1-Oxopropyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-3,24-diol

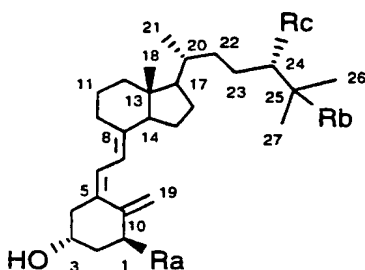
(5Z,7E,22E)-(3S,24R)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-3,24-diol

(5Z,7E,22E)-(3S,24S)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-3,24-diol

(5Z,7E,22E)-(3S,24R)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-3,24-diol

(5Z,7E,22E)-(3S,24S)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-3,24-diol
(5Z,7E,22E)-(3S,24R)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-3,24-diol
(5Z,7E,22E)-(3S,24S)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-3,24-diol
(5Z,7E,22E)-(3S,24R)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-3,24-diol
(5Z,7E,22E)-(3S,24S)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-3,24-diol
(5Z,7E,22E)-(3S,24R)-25-(1-Oxo-octyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-3,24-diol
(5Z,7E,22E)-(3S,24S)-25-(1-Oxo-octyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-3,24-diol
(5Z,7E,22E)-(3S,24R)-25-(1-Oxononyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-3,24-diol
(5Z,7E,22E)-(3S,24S)-25-(1-Oxononyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-3,24-diol
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-[3-(1,1-Dimethylethoxy)-3-oxo-1-propenyl]-24-methoxy-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3diol
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-[3-(1,1-Dimethylethoxy)-3-oxo-1-propenyl]-24-methoxy-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3diol
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Hydroxymethyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Hydroxymethyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(3-Oxo-1-heptenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-(3-Oxo-1-heptenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol
[5Z,7E,22E,25(E,E)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxo-2,4-hexadienyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol
[5Z,7E,22E,25(E,E)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxo-2,4-hexadienyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

Die natürlichen Vitamine D₂ und D₃ (vergl. allgemeine Formel Vitamin D) sind an sich biologisch inaktiv und werden erst nach Hydroxylierung am C-Atom 25 in der Leber und am C-Atom 1 in der Niere in biologisch aktive Metaboliten [1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ (Calcitriol) bzw. -D₂] umgewandelt. Die Wirkung der aktiven Metaboliten besteht in der Regulation der Calcium- und Phosphatkonzentration im Serum; sie wirken einem Absinken der Calciumkonzentration im Serum entgegen, indem sie die Calciumabsorption im Darm erhöhen und unter bestimmten Umständen die Calciummobilisation aus dem Knochen fördern.



Ergocalciferol: Ra=Rb=H, Rc=CH₃
Doppelbindung C-22/23

Vitamin D₂

Cholecalciferol: Ra=Rb=Rc=H

Vitamin D₃

25-Hydroxycholecalciferol: Ra=Rc=H, Rb=OH

1 α -Hydroxycholecalciferol: Ra=OH, Rb=Rc=H

1 α ,25-Dihydroxycholecalciferol: Ra=Rb=OH, Rc=H Calcitriol

Neben ihrer ausgeprägten Wirkung auf den Calcium- und Phosphatstoffwechsel besitzen die aktiven Metaboliten von Vitamin D₂ und D₃ und seine synthetischen Abkömmlinge eine proliferationshemmende und differenzierungsstimulierende Wirkung auf Tumorzellen und normale Zellen, wie zum Beispiel Hautzellen. Weiterhin wurde eine ausgeprägte Wirkung auf Zellen des Immunsystems (Hemmung der Proliferation und Interleukin 2-Synthese von Lymphocyten, Steigerung der Cytotoxizität und Phagocytose in vitro von Monocyten) gefunden, die sich in einer immunmodulatorischen Wirkung äußert, schließlich wird infolge einer fördernden Wirkung auf knochenbildende Zellen eine vermehrte Knochenbildung bei normalen und osteoporotischen Ratten gefunden [R. Bouillon et al. "Short term course of 1,25(OH)₂D₃ stimulates osteoblasts but not osteoclasts" . *Calc. Tissue Int.* **49**, 168-173 (1991)]

Alle Wirkungen werden durch Bindung an den Vitamin D-Rezeptor vermittelt. Infolge der Bindung wird die Aktivität von spezifischen Genen reguliert.

Bei Anwendung der biologisch aktiven Metabolite von Vitamin D₂ und D₃ wird eine toxische Wirkung auf den Calciumstoffwechsel hervorgerufen (Hypercalcämie).

Durch strukturelle Manipulationen der Seitenkette können therapeutisch nutzbare Wirkqualitäten von der unerwünschten hypercalcämischen Aktivität abgetrennt werden. Eine geeignete Strukturvariation ist die Einführung von 24-Hydroxy-Derivaten.

In 24-Stellung hydroxylierte 1α -Cholecalciferole gehen bereits aus der DE 25 26 981 hervor. Sie besitzen eine geringere Toxizität als das entsprechende nicht-hydroxylierte 1α -Cholecalciferol. Darüberhinaus sind 24-Hydroxy-Derivate in folgenden Patentanmeldungen beschrieben: DE 39 33 034, DE 40 03 854, DE 40 34 730, EP 0 421 561, EP 0 441 467, WO 91/12238.

Schließlich werden in der WO 94/07853 an C 24 hydroxylierte 25-Carbonsäure-Derivate von Calcitriol beschrieben, die ein günstigeres Wirkspektrum als Calcitriol aufweisen. Während die Fähigkeit zur Auslösung einer Hypercalcämie deutlich abgeschwächt ist, bleiben die proliferationshemmenden und differenzierungsstimulierenden Wirkungen erhalten.

Gegenüber diesen strukturell verwandten Verbindungen zeichnen sich die erfindungsgemäßen Substanzen dadurch aus, daß sie eine stärkere Wirkung auf die Zelldifferenzierung zeigen, wobei die Wirkung auf den Calciumhaushalt nicht zunimmt.

Die Vitamin D-Aktivität der erfindungsgemäßen Substanzen wird mittels des Calcitriol-Rezeptortests bestimmt. Er wird unter Verwendung eines spezifischen Rezeptorproteins aus dem Darm von jungen Schweinen durchgeführt.

Rezeptorhaltiges Bindungsprotein wird mit ^3H -Calcitriol (5×10^{-10} mol/l) in einem Reaktionsvolumen von 0,270 ml in Abwesenheit und in Anwesenheit der Prüfsubstanzen für zwei Stunden bei 4°C in einem Teströhrchen inkubiert. Zur Trennung von freiem und rezeptorgebundenem Calcitriol wird eine Charcoal-Dextran-Absorption durchgeführt. Dazu werden 250 μl einer Charcoal-Dextran-Suspension jedem Teströhrchen zugeführt und bei 4°C für 20 Min. inkubiert. Anschließend werden die Proben bei $10\,000 \times g$ 5 Minuten bei 4°C zentrifugiert. Der Überstand wird dekantiert und nach 1stündiger Äquilibration in Picofluor 15 TM in einem β -Zähler gemessen.

Die mit verschiedenen Konzentrationen der Prüfsubstanz sowie der Referenzsubstanz (unmarkiertes Calcitriol) bei konstanter Konzentration der Bezugssubstanz (^3H -Calcitriol)

erhaltenen Kompetitionskurven werden in Beziehung zueinander gesetzt und ein Kompetitionsfaktor (KF) ermittelt.

Er ist definiert als Quotient aus den Konzentrationen der jeweiligen Prüfsubstanz und der Referenzsubstanz, die für 50%ige Kompetition erforderlich sind:

$$\text{KF} = \frac{\text{Konzentration Prüfsubstanz bei 50\% Kompetition}}{\text{Konzentration Referenzsubstanz bei 50\% Kompetition}}$$

Den erfindungsgemäßen Verbindungen ist gemein, daß sie alle über eine beträchtliche Affinität zum Calcitriol-Rezeptor verfügen.

Zur Bestimmung der akuten hypercalcämischen Wirkung verschiedener Calcitriolderivate wird nachfolgend beschriebener Test durchgeführt:

Die Wirkung von Kontrolle (Lösungsgrundlage), Referenzsubstanz ($1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3=\text{Calcitriol}$) und Testsubstanz wird jeweils nach einmaliger subcutaner Applikation in Gruppen von 10 gesunden männlichen Ratten (140-170 g) getestet. Die Ratten werden während der Versuchszeit in speziellen Käfigen zur Bestimmung der Exkretion von Wasser und Mineralstoffen gehalten. Der Harn wird in 2 Fraktionen (0-16 h und 16-22 h) gesammelt. Eine orale Calciumgabe (0.1 mM Calcium in 6,5% Alpha-hydroxypropylcellulose, 5 ml/Tier) ersetzt zum Zeitpunkt 16 h die durch Futterentzug fehlende Calciumaufnahme. Zu Versuchsende werden die Tiere durch Dekapitieren getötet und für die Bestimmung der Serum-Calciumwerte entblutet. Für die primäre Screen-Untersuchung in vivo wird eine einzelne Standarddosis (200 µg/kg) getestet. Für ausgewählte Substanzen wird das Ergebnis durch Erstellung einer Dosis-Wirkungs-Beziehung abgesichert.

Eine hypercalcämische Wirkung zeigt sich in im Vergleich zur Kontrolle erhöhten Serum-Calciumspiegel-Werten.

Die Signifikanz auftretender Unterschiede zwischen Substanzgruppen und Kontrollen sowie zwischen Testsubstanz und Referenzsubstanz werden mit geeigneten statistischen Verfahren abgesichert. Das Ergebnis wird als Dosisrelation DR ($\text{DR} = \text{Faktor Testsubstanzdosis/Referenzsubstanzdosis}$ für vergleichbare Wirkungen) angegeben.

Die differenzierungsstimulierende Wirkung von Calcitriolanaloga wird ebenfalls quantitativ erfaßt.

Es ist literaturbekannt (Mangelsdorf, D.J. et al., *J. Cell. Biol.* 98: 391-398 (1984)), daß die Behandlung humaner Leukämiezellen (Promyelozytenzelllinie HL 60) in vitro mit Calcitriol die Differenzierung der Zellen zu Makrophagen induziert.

HL 60-Zellen werden in Gewebekulturmedium (RPMI 10% fetales Kälberserum) bei 37°C in einer Atmosphäre 5% CO₂ in Luft kultiviert.

Zur Substanztestung werden die Zellen abzentrifugiert und $2,0 \times 10^5$ Zellen/ml in phenolrotfreiem Gewebekulturmedium aufgenommen. Die Testsubstanzen werden in Ethanol gelöst und mit Gewebekulturmedium ohne Phenolrot auf die gewünschte Konzentration verdünnt. Die Verdünnungsstufen werden mit der Zellsuspension in einem Verhältnis von 1:10 gemischt und je 100 µl dieser mit Substanz versetzten Zellsuspension in eine Vertiefung einer 96-Loch-Platte pipettiert. Zur Kontrolle wird eine Zellsuspension analog mit dem Lösungsmittel versetzt.

Nach Inkubation über 96 Stunden bei 37°C in 5% CO₂ in Luft wird in jede Vertiefung der 96-Loch-Platte zu der Zellsuspension 100 µl einer NBT-TPA-Lösung (Nitroblautetrazolium (NBT), Endkonzentration im Ansatz 1 mg/ml, Tetradecanoylphorbolmyristat-13-acetat (TPA), Endkonzentration im Ansatz 2×10^{-7} mol/l) pipettiert.

Durch Inkubation über 2 Stunden bei 37°C und 5% CO₂ in Luft wird infolge der intrazellulären Sauerstoffradikalfreisetzung, stimuliert durch TPA, in den zu Makrophagen differenzierten Zellen NBT zu unlöslichem Formazan reduziert.

Zur Beendigung der Reaktion werden die Vertiefungen der 96-Loch-Platte abgesaugt und die Zellen durch Zugabe von Methanol am Plattenboden fixiert und nach Fixation getrocknet. Zur Lösung der gebildeten intrazellulären Formazankristalle werden in jede Vertiefung 100 µl Kaliumhydroxid (2 mol/l) und 100 µl Dimethylsulfoxid pipettiert und 1 Minute ultrabeschallt. Die Konzentration von Formazan wird spektralphotometrisch bei 650 nm gemessen.

Als Maß für die Differenzierungsinduktion der HL 60-Zellen zu Makrophagen gilt die Konzentration an gebildetem Formazan. Das Ergebnis wird als Dosisrelation (DR = Faktor Testsubstanzdosis/Referenzsubstanzdosis für vergleichbare halbmaximale Wirkungen) angegeben.

Die Ergebnisse des Calcitriol-Rezeptortests sowie der Bestimmung der Dosisrelation der Differenzierungsinduktion von HL 60-Zellen und der Dosisrelation für Hypercalcämie sind nachfolgend zusammengefaßt (Tab. 1):

Ausgewählte Testverbindungen :

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Acetyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **7b**

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **8b**

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Benzoyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **10b**

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(Cyclopropylcarbonyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **12b**

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(2,2-Dimethyl-1-oxopropyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **15b**

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxo-2-hexinyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **19b**

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Acetyl-20-methyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **33a**

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Acetyl-20-methyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **33b**

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-20-Methyl-25-(1-oxobutyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **35a**

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-20-Methyl-25-(1-oxobutyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **35b**

(7E,22E)-(1R,3R,24R)-25-Acetyl-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol **55b**

(7E,22E)-(1R,3R,24S)-25-Acetyl-20-methyl-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol **81a**

(7E,22E)-(1R,3R,24R)-25-Acetyl-20-methyl-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol **81b**

Vergleichsverbindung :

Calcitriol

Tab. 1

| Verbindung | Kompetitionsfaktor KF für Rezeptorbindung | Dosisrelation für Differenzierungs- induktion in HL 60-Zellen |
|-------------------|--|---|
| <u>7b</u> | 1 | 0,5 |
| <u>8b</u> | 2 | 0,9 |
| <u>10b</u> | 2 | 6 |
| <u>12b</u> | 2 | 0,2 |
| <u>15b</u> | 6 | 1,1 |
| <u>19b</u> | 2 | 1,5 |
| <u>33a</u> | 4 | 0,5 |
| <u>33b</u> | 4 | 0,4 |
| <u>35a</u> | 7 | 0,3 |
| <u>35b</u> | 2 | 0,2 |
| <u>55b</u> | 4,5 | 0,2 |
| <u>81a</u> | 10 | 0,2 |
| <u>81b</u> | 3 | 0,1 |
| Calcitriol | 1 | 1 |

Die aufgeführten Verbindungen zeigen neben einer Affinität zum Vitamin D-Rezeptor, die der von Calcitriol vergleichbar ist, zum Teil eine stärkere zelldifferentzierende Aktivität.

Die Induktion einer Hypercalcämie erfolgt dagegen erst bei sehr viel höheren Dosen als bei Calcitriol (z. B. Dosisrelation für **7b** = 300, **8b** = 100, **15b** = 300, **19b** > 300, Calcitriol DR = 1).

Durch die verminderte Eigenschaft, eine Hypercalcämie auszulösen, eignen sich die erfindungsgemäßen Substanzen in besonderer Weise zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von Erkrankungen, die durch eine Hyperproliferation und fehlende Zelldifferenzierung gekennzeichnet sind. Dazu zählen zum Beispiel hyperproliferative Erkrankungen der Haut (Psoriasis, Pituriasis subia pilasis, Akne, Ichthyosis) sowie Tumorerkrankungen und Präkanzerosen (zum Beispiel Darmtumoren, Mammakarzinom, Lungentumoren, Prostatakarzinom, Leukämien, T-Zell-Lymphome, Melanome, Batazell Larzin, Squamous Carcinoma, aktinische Keratosen, Cervixdysplasien, metastasierende Tumore jeglicher Art).

Auch zur Behandlung und Prophylaxe von Erkrankungen, die durch eine Störung des Gleichgewichts des Immunsystems gekennzeichnet sind, eignen sich die erfindungsgemäßen Substanzen. Hierzu zählen Ekzeme und Erkrankungen des atopischen Formonkreises, sowie Autoimmunerkrankungen wie zum Beispiel Multiple Sklerose, Diabetes mellitus Typ I, Myasthenia gravis, Lupus erythematoses, Sklerodermie, bullöse Hauterkrankungen (Pemphigus, Pemphigoid), weiterhin Abstoßungsreaktionen bei autologen, allogenen oder xenogenen Transplantaten, sowie AIDS. Bei all diesen Erkrankungen können die neuen Verbindung der allgemeinen Formel I vorteilhaft mit anderen immunsuppressiv wirksamen Stoffen wie Cyclosporin A, FK 506, Rapamycin und Anti-CD 4-Antikörpern kombiniert werden.

Ebenso sind die Substanzen geeignet zur Therapie von sekundärem Hyperparathyreoidismus und renaler Osteodystrophie infolge der Eigenschaft von Calcitriolen, die Parathormonsynthese zu senken.

Aufgrund der Präsenz des Vitamin D-Konzeptor in den insulinproduzierenden Zellen der Bauchspeicheldrüse eignen sich die Substanzen durch Erhöhung der Insulinsekretion zur Therapie des Diabetes mellitus Typ II.

Weiterhin wurde überraschenderweise gefunden, daß durch topische Applikation der erfindungsgemäßen Verbindungen auf die Haut von Mäusen, Ratten und Meerschweinchen eine vermehrte Hautrötung und Zunahme der Epidermisdicke induziert werden kann. Die Zunahme der Hautrötung wird anhand der Erhöhung des mit einem Farbmeßgerät quantifizierbaren Rotwertes der Hautoberfläche ermittelt. Der Rotwert ist nach dreimaliger Substanzapplikation (Dosis 0,003%) im Abstand von 24 Stunden typischerweise um das 1,5-fache erhöht. Die Zunahme der Epidermisdicke wird im histologischen Präparat quantifiziert. Sie ist typischerweise um das 2,5-fache erhöht. Die Anzahl der proliferierenden Epidermiszellen (Zellen in der S-Phase des Zellcyclus) wird durchflußcytometrisch ermittelt und ist typischerweise um den Faktor 6 erhöht.

Diese Eigenschaften der erfindungsgemäßen 25-Carbonsäure-Derivate in der Vitamin D-Reihe läßt sie zum therapeutischen Einsatz bei atrophischer Haut, wie sie bei natürlicher Hautalterung infolge erhöhter Lichtexposition oder medikamentös induzierter Hautatrophie durch Behandlung mit Glucocorticoiden auftritt, geeignet erscheinen.

Weiterhin ist anzunehmen, daß die Wundheilung durch topische Applikation mit den neuen Verbindungen beschleunigt werden kann.

In Zellpopulationen des Haarfollikels, die entscheidend zum Haarwachstum bzw. der Haarzyklusregulation beitragen, konnten Vitamin D₃-Rezeptorproteine nachgewiesen werden (Stumpf, W. E. et al., *Cell Tissue Res.* **238**: 489-496; Milde, P. et al., *J. Invest.* **97**: 230-239, 1991). Außerdem zeigen in vitro-Befunde an isolierten Haarfollikelkeratinozyten einen proliferationsinhibierenden und differenzierungsstimulierenden Einfluß von 1,25-(OH)₂-D₃.

Aus klinischen Beobachtungen ist bekannt, daß die Vitamin D₃-resistente Rachitis häufig mit einer Alopezie einhergeht, die sich im frühen Kindesalter ausprägt. Experimentelle Befunde zeigen, daß die Vitamin D₃-Bindungsstelle des VDR bei dieser Erkrankung mutiert, d. h. defekt ist (Kristjansson, K. et al., *J. Clin. Invest.* **92**: 12-16, 1993). Keratinozyten, die aus den Haarfollikeln dieser Patienten isoliert wurden, reagieren in vitro nicht auf die Zugabe von 1,25-(OH)₂-D₃ (Arase, S. et al., *J. Dermatol. Science* **2**: 353-360, 1991).

Aus diesen Befunden läßt sich eine entscheidende Rolle von 1,25 D₃ auf die Regulation des Haarwachstums ableiten.

Daher eignen sich diese Analoga besonders zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einem gestörten Haarwachstum einhergehen (androgenetische Alopezie, Alopecia areata/totalis, chemotherapie-induzierte Alopezie), oder zur Unterstützung des physiologischen Haarwachstums.

Die senile und postmenopausale Osteoporose ist gekennzeichnet durch einen erhöhten Knochenumsatz mit einer insgesamt negativen Bilanz. Aufgrund des Knochenschwundes insbesondere von trabekulärem Knochen kommt es in verstärktem Maße zu Knochenbrüchen. Aufgrund der fördernden Wirkung von Calcitriol sowohl auf die Anzahl als auch die Syntheseleistung von knochenneubildenden Zellen (Osteoblasten) eignen sich die erfindungsgemäßen Substanzen zur Therapie und Prophylaxe der senilen und postmenopausalen Osteoporose (EP 0 634 173 A1), der steroidinduzierten Osteoporose sowie zur beschleunigten Einheilung von Gelenkplastiken. Für die Therapie der verschiedenen Formen der Osteoporose können sie vorteilhaft mit Estradiol oder anderen Abkömmlingen des Östrogens kombiniert werden.

Schließlich konnte gezeigt werden, daß Calcitriol die Synthese eines Wachstoffs für Nervenzellen (nerve growth factor) steigert [M.S. Saporito et al. *Brain Res.* **633**, 189-196 (1994)]. Daher eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Behandlung

von degenerativen Erkrankungen des peripheren und zentralen Nervensystems, wie der Alzheimerschen Erkrankung und der amyotrophen Lateralsklerose.

Es wurde außerdem gefunden, daß bestimmte Verbindungen der allgemeinen Formel I in HL 60-Zellen überraschenderweise die Wirkung von Calcitriol antagonisieren. In der Reihe der 25-Alkyl-Derivate zeigen die Verbindungen mit zunehmender Kettenlänge an der Carbonylgruppe bei gleichbleibend guter Rezeptoraffinität deutlich schwächere differenzierungsstimulierende agonistische Aktivität in HL 60-Zellen (Tab. 2).

Ausgewählte Testverbindungen mit antagonistischer Wirkung:

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **6b**

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **9b**

[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxo-2-hexenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **18b**

[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(3-Ethoxy-3-oxo-1-propenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **24b**

[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-[3-(1,1-Dimethylethoxy)-3-oxo-1-propenyl]-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **26b**

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-20-Methyl-25-(1-oxooctyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **43a**

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-20-Methyl-25-(1-oxooctyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol **43b**

(7E,22E)-(1R,3R,24R)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol **58b**

(7E,22E)-(1R,3R,24R)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol **61b**

(7E,22E)-(1R,3R,24S)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol **64a**

(7E,22E)-(1R,3R,24R)-20-Methyl-25-(1-oxohexyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol **61b**

Vergleichsverbindung:

Calcitriol

Tab. 2

| Verbindung | Kompetitionsfaktor KF für Rezeptorbindung | Dosisrelation für Differenzierungs- induktion in HL 60-Zellen |
|------------|--|---|
| <u>6b</u> | 2 | 58 |
| <u>9b</u> | 3 | >180 |
| <u>18b</u> | 2 | 330 |
| <u>24b</u> | 4 | >1000 |
| <u>26b</u> | 4 | >1000 |
| <u>43a</u> | 48 | >1000 |
| <u>43b</u> | 33 | >1000 |
| <u>58b</u> | 3 | 160 |
| <u>61b</u> | 3 | >1000 |
| <u>64a</u> | 3,5 | 120 |
| <u>87b</u> | 3 | 116 |
| Calcitriol | 1 | 1 |

Die Verbindungen 6b, 9b, 18b, 24b, 26b, 43a, 43b, 58b, 61b, 64a und 87b antagonisieren die Wirkung von Calcitriol in HL 60-Zellen. Diese Eigenschaft setzt sich mit zunehmender Kettenlänge im Rest Z der allgemeinen Formel I fort.

Solche Verbindungen, die die Wirkung von Calcitriol antagonisieren, können bei der Therapie von Hypercalcämien eingesetzt werden, wie zum Beispiel bei Hypervitaminose D oder Intoxikation mit Calcitriol und calcitriolartig wirksamen Substanzen, oder bei erhöhter extrarenaler Calcitriolsynthese bei granulomatösen Erkrankungen (Sarkoidose, Tuberkulose). Auch paraneoplastische Hypercalcämien (zum Beispiel bei osteolytischen Metastasen und Tumoren mit erhöhter Synthese von Parathormon-related peptide) sowie bei Hypercalcämie bei Hyperparathyreoidismus.

Weiterhin sind Calcitriolantagonisten zur Fertilitätskontrolle einzusetzen. Im Reproduktionstrakt weiblicher und männlicher Tiere wird der Vitamin D-Rezeptor exprimiert. Es ist bekannt, daß die weibliche und männliche Fertilität Vitamin D-defizienter Tiere herabgesetzt ist. Durch kurzfristige Substitution von Calcitriol kann die Reproduktionsleistung erhöht werden. Daher sind Calcitriolantagonisten in der Lage, die weibliche und männliche Fertilität zu beeinflussen.

Da Calcitriol unter bestimmten Bedingungen eine immunsuppressive Wirkung zeigt, sind Calcitriolrezeptorantagonisten auch als Immunstimulantien, z. B. bei Infektabwehrschwäche, einzusetzen.

Von Calcitriol ist bekannt, daß es das Haarwachstum modulieren kann. Calcitriolantagonisten können daher bei unerwünschtem Haarwachstum, z. B. beim Hirsutismus, therapeutische Verwendung finden.

Eine fördernde Rolle von Vitamin D auf die Bildung von arteriosklerotischen Plaques ist seit langem bekannt. In solchen Gefäßläsionen wird ein Calcitriol-reguliertes Protein, das Osteopontin, vermehrt gefunden, dem eine Rolle bei der Gefäßverkalkung zugeschrieben wird [R. Eisenstein et al. *Arch. Path.* **77**, 27-35 (1964), L.A. Fitzpatrick et al. *J. Clin. Invest.* **94**, 1597-1604 (1994)] Deshalb eignen sich Calcitriolantagonisten zur Therapie und Prophylaxe aller Erscheinungsformen der Arteriosklerose.

Schließlich eignen sich Calcitriolantagonisten infolge der Eigenschaft von Calcitriol, unspezifische Immunreaktionen von monocytären Zellen zu steigern, zur Therapie von entzündlichen Erkrankungen insbesondere chronischer Natur, wie rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, und granulomatösen Erkrankungen wie Sarkoidose und anderen Fremdkörperreaktionen.

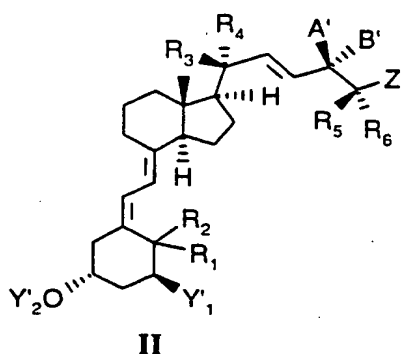
Die vorliegende Erfindung bezieht sich somit auf pharmazeutische Präparate, die mindestens eine Verbindung gemäß der allgemeinen Formel I zusammen mit einem pharmazeutisch vertäglichen Träger enthalten.

Die Verbindungen können formuliert werden als Lösungen in pharmazeutisch verträglichen Solventien oder als Emulsionen, Suspensionen oder Dispensionen in geeigneten pharmazeutischen Solventien oder Trägern oder als Pillen, Tabletten oder Kapseln, die in an sich bekannter Weise feste Trägerstoffe enthalten. Für eine topische Anwendung werden die Verbindungen vorteilhafterweise als Cremes oder Salben oder in einer ähnlichen, zur topischen Anwendung geeigneten Arzneimittelform formuliert. Jede derartige Formulierung kann auch andere pharmazeutisch verträgliche und nichttoxische Hilfsstoffe enthalten, wie z. B. Stabilisatoren, Antioxidantien, Bindemittel, Farbstoffe, Emulgatoren oder Geschmackskorrigentien. Die Verbindungen werden vorteilhafterweise durch Injektion oder intravenöse Infusion geeigneter steriler Lösungen oder als orale Dosierung über den Ernährungstrakt oder topisch in der Form von Cremes, Salben, Lotions

oder geeigneter transdermalen Pflaster appliziert, wie in der EP-A 0 387 077 beschrieben ist.

Die tägliche Dosis liegt bei 0,1 µg/Patient/Tag - 1000 µg (1 mg)/Patient/Tag, vorzugsweise 1,0 µg/Patient/Tag - 500 µg/Patient/Tag.

Die Herstellung der Vitamin D-Derivate der allgemeinen Formel I erfolgt erfindungsgemäß aus einer Verbindung der allgemeinen Formel II,



worin Y₁ ein Wasserstoffatom oder eine geschützte Hydroxygruppe und Y₂ eine Hydroxyschutzgruppe bedeuten.

Bei den Schutzgruppen handelt es sich vorzugsweise um alkyl-, aryl- oder gemischt alkylarylsubstituierte Silylgruppen, z.B. die Trimethylsilyl- (TMS), Triethylsilyl- (TES), tert.-Butyldimethylsilyl- (TBDMS), tert.-Butyldiphenylsilyl- (TBDPS) oder Triisopropylsilylgruppen (TIPS) oder eine andere gängige Hydroxyschutzgruppe (siehe T.W. Greene, P.G.M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Edition, John Wiley & Sons, 1991).

A' und B' können gemeinsam eine Ketogruppe oder einer der beiden Substituenten eine gegebenenfalls geschützte Hydroxygruppe und der andere ein Wasserstoffatom bedeuten (z.B. Silylschutzgruppe obiger Definition, Tetrahydrofuranyl-, Tetrahydropyranyl-, Methoxymethyl-, Methoxyethoxymethyl- oder Trimethylsilylethoxymethylgruppe).

Z' kann analoge Bedeutung wie Z haben oder gegebenenfalls schutzgruppentragende Substituenten (z.B. Hydroxyschutzgruppen gemäß obiger Definition) aufweisen.

Durch gleichzeitige oder sukzessive Abspaltung der Hydroxyschutzgruppen und gegebenenfalls durch partielle, sukzessive oder vollständige Veresterung der freien Hydroxygruppen wird II in eine Verbindung der allgemeinen Formel I überführt.

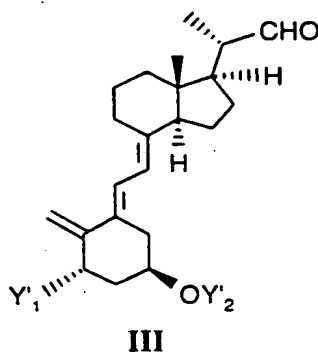
Im Falle der Silylschutzgruppen oder der Trimethylsilylethoxymethylgruppe verwendet man zu deren Abspaltung Tetrabutylammoniumfluorid, Fluorwasserstoffsäure oder Fluorwasserstoffsäure/Pyridin; im Falle der übrigen Ethergruppen werden diese unter katalytischer Einwirkung von Säure, beispielsweise p-Toluolsulfonsäure, Pyridinium-p-toluolsulfonat, Essigsäure, Salzsäure, Phosphorsäure oder einem sauren Ionenaustauscher abgespalten.

Die Veresterung der freien Hydroxygruppen kann nach gängigen Verfahren mit den entsprechenden Carbonsäurechloriden, -bromiden oder -anhydriden erfolgen.

Trennungen von Diastereomeren (z.B. bezüglich C-24) können auf der Endstufe oder jeder anderen Vorstufe erfolgen.

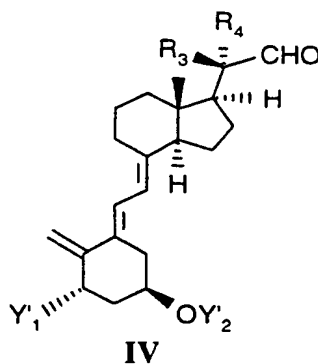
Die Herstellung der Ausgangsverbindungen für die allgemeine Formel II geht je nach letztendlich gewünschtem Substitutionsmuster in 10- und 20-Position von verschiedenen Startverbindungen aus.

Für die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel II, worin R_1 und R_2 gemeinsam eine exocyclische Methylengruppe bedeuten, wird von dem bekannten Aldehyd III ausgegangen [M. Calverley Tetrahedron **43**, 4609 (1987), WO 87/00834].



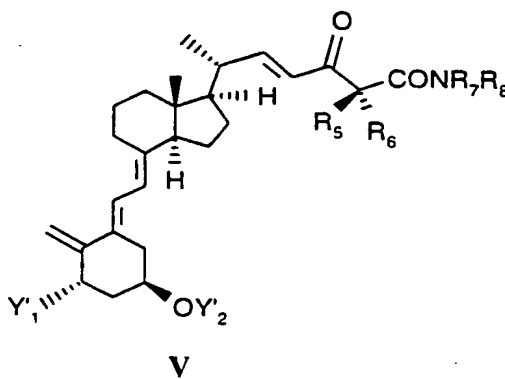
Für Y'_1 und Y'_2 gelten die schon erwähnten Definitionen. Andere Schutzgruppen als die in den Literaturstellen erwähnten lassen sich durch analoge Vorgehensweise unter Verwendung entsprechend modifizierter Silylchloride (z.B. tert.-Butyldiphenylsilylchlorid anstelle von tert.-Butyldimethylsilylchlorid) erhalten. Durch Verzicht auf die entsprechenden Stufen zur 1 α -Hydroxylierung lassen sich Derivate vom Typ $Y'_1=H$ erhalten.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel III werden nun analog bekannter Verfahren in Aldehyde der allgemeinen Formel IV überführt (WO 94/07853).



Für R_3 und R_4 gelten die schon eingangs erwähnten Definitionen.

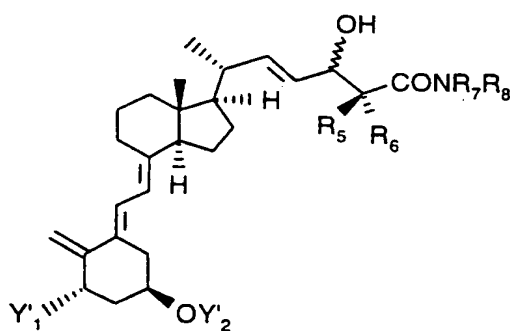
Zum Aufbau der Seitenkette können nun sowohl Verbindungen der allgemeinen Formel **III** als auch Verbindungen der allgemeinen Formel **IV** eingesetzt werden. Exemplarisch wird im folgenden die Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel **III** beschrieben. Analog der etablierten Sequenz (WO 94/07853) können so Carbonsäureamide der allgemeinen Formel **V** generiert werden,



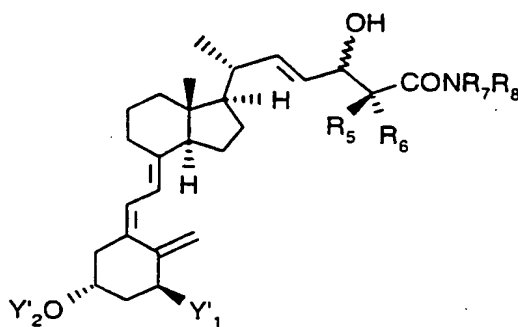
wobei für Y'_1 , Y'_2 , R_5 und R_6 die bereits gegebenen Definitionen gelten. Vorzugsweise sollen R_5 und R_6 je eine Methylgruppe oder beide zusammen mit dem Kohlenstoffatom 25 einen Cyclopropylring bedeuten. R_7 und R_8 bedeuten gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppen mit 1-9 Kohlenstoffatomen, wobei besonders Methyl- und Ethylgruppen bevorzugt sind.

Reduktion der Ketogruppe mit Reduktionsmitteln wie z.B. $NaBH_4$ oder $NaBH_4/CeCl_3$ führt dann zu Alkoholen der allgemeinen Formel **VI**.

25

**VI**

Zur Etablierung des natürlichen Vitamin D-Triensystems wird eine photochemische Isomerisierung von Verbindungen der allgemeinen Formel **VI** vorgenommen. Bestrahlung mit ultraviolettem Licht erfolgt in Gegenwart eines sogenannten Triplettensensibilisators. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wird dafür Anthracen verwendet. Durch Spaltung der π -Bindung der 5,6-Doppelbindung, Rotation des A-Ringes um 180° um die 5,6-Einfachbindung und Reetablierung der 5,6-Doppelbindung wird die Stereoisomerie an der 5,6-Doppelbindung umgekehrt, wobei Verbindungen der allgemeinen Formel **VII** anfallen,

**VII**

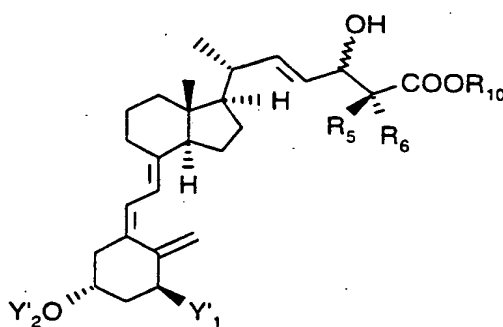
wobei Y'_1 , Y'_2 , R_5 , R_6 , R_7 und R_8 die genannten Bedeutungen haben. Die diastereomeren Alkohole an C-24 können chromatographisch getrennt werden.

Zum Aufbau des Restes Z' werden Verbindungen der allgemeinen Formel **VII** mit geeigneten Lithiumorganyle der allgemeinen Formel **VIII**

**VIII**

bei tiefer Temperatur (-100 bis 0°C) umgesetzt. Die Lithiumorganyle können unter Standardbedingungen generiert werden (Halogen-Lithiumtausch bei Halogenalkanen, Metallierungen von aromatischen oder heteroaromatischen Systemen, Metall-Lithiumaustausch, Definitionen für R_9 wurden bereits genannt). Dabei entstehen Verbindungen der allgemeinen Formel II, wobei für Y'_1 , Y'_2 , R_5 und R_6 die genannten Bedeutungen gelten, R_1 und R_2 zusammen eine exocyclische Methylengruppe bedeuten, R_3 und R_4 je nach Wahl des Aldehydes III oder IV die daraus abgeleiteten Bedeutungen haben, A' eine Hydroxygruppe und B' ein Wasserstoffatom oder A' ein Wasserstoffatom und B' eine Hydroxygruppe und $Z' = C(O)-R_9$ ist. Die Hydroxylgruppe in 24-Position (A' oder B') kann vor der abschließenden Schutzgruppenabspaltung gegebenenfalls mit einem Oxidationsmittel wie z.B. PCC, PDC, $BaMnO_4$, MnO_2 , Swern-Bedingungen, Dess-Martin-Reagenz in ein 24-Keton der allgemeinen Formel II überführt werden, wobei A' und B' zusammen eine Ketogruppe bilden. Die nachfolgende Schutzgruppenabspaltung muß dann aber unter sauren Reaktionsbedingungen erfolgen (z.B. saure Ionentauscher, Essigsäure, p-Toluolsulfonsäure, Pyridinium-p-Toluolsulfonat), da bei Verwendung der üblichen Fluorid-Reagenzien konjugierte Additionen der Nukleophile an das Enon-System zu befürchten sind. Ein temporärer Schutz der 24-Hydroxygruppe mit einer Schutzgruppe wie in Y'_1 und Y'_2 kann erfolgen, um in einigen Fällen die Ausbeute bei der Addition der lithiumorganischen Verbindung VIII zu erhöhen.

Sollen sterisch anspruchsvolle, verzweigte Reste für R_9 etabliert werden, so erfolgt die Reaktion des bekannten Esters der allgemeinen Formel IX (WO 94/07853) anstelle des Amides VII mit der lithiumorganischen Verbindung VIII, wobei eine Verbindung der allgemeinen Formel II anfällt.

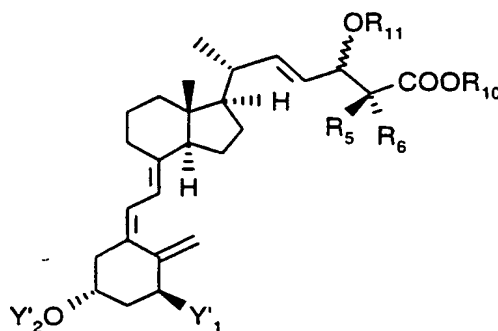


IX

Der Rest R_{10} bedeutet eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1-9-Kohlenstoffatomen.

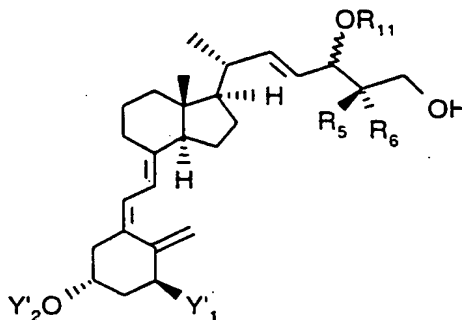
Grundsätzlich können die diastereomeren Alkohole (bzgl. C-24) bei den genannten Sequenzen im Vorfeld getrennt und separat umgesetzt werden.

Für die Synthese weiterer modifizierter Derivate wird die Verbindung der allgemeinen Formel IX durch Schutz der 24-Hydroxygruppe in eine Verbindung der allgemeinen Formel X überführt,



X

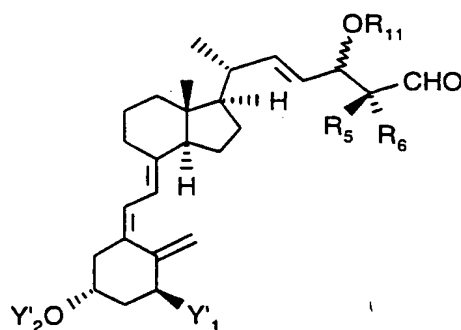
wobei R_{11} eine säurelabile Schutzgruppe analoger Definition wie in Y'_1 oder Y'_2 oder die Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Ethoxyethyl-, Methoxymethyl- oder Methoxyethoxymethylgruppe bedeutet. Durch Reduktion der Estereinheit der allgemeinen Formel X mit einem Reduktionsmittel wie z.B. DIBAH, TIBA, $LiAlH_4$, RedAl erhält man Verbindungen der allgemeinen Formel XI.



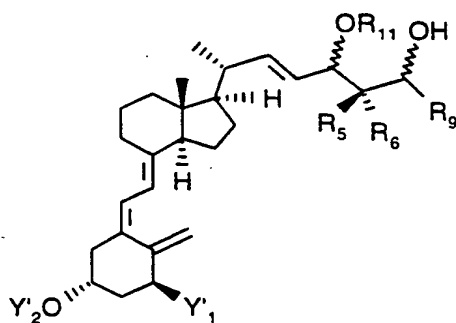
XI

Unter den bekannten Reaktionsbedingungen lassen sich nun Ether, Sulfide und Amine generieren, wobei Verbindungen der allgemeinen Formel II anfallen, für die $Z' = X-R_9$ mit $X=O, S, NH, N\text{-Alkyl}, N\text{-Acyl}$ sein kann.

Zur weiteren Strukturvariation können die Verbindungen der allgemeinen Formel XI zu den Aldehyden der allgemeinen Formel XII umgesetzt werden.

**XII**

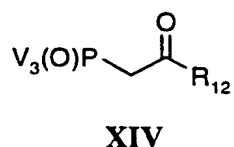
Diese Reaktion kann mit den schon für die Oxidation der Hydroxygruppe in Position 24 angegebenen Reagenzien oder Methoden erfolgen. Neben den schon erwähnten Lithiumorganylen der allgemeinen Formel VIII, deren Einsatz hier zu Verbindungen der allgemeinen Formel II führt, wobei $Z' = \text{CH}(\text{OH})\text{-R}_9$ ist, können hier nach literaturbekannten Methoden perfluorierte Alkylreste eingeführt werden [G.K. Surya Prakash J. Org. Chem. **56**, 984 (1991), H. Uno et al. Bull. Chem. Soc. Jpn. **62**, 2636 (1989)]. Durch katalytische Einwirkung von Tetrabutylammoniumfluorid auf die leicht zugänglichen Perfluoralkyltrimethylsilane (Synthese aus den kommerziell erhältlichen Perfluoralkyliodiden) oder durch Jod-Lithiumaustausch der Perfluoralkyliodide mit Methyllithium/Lithiumbromid-Komplex kann ein Angriff an die Carbonylgruppe erfolgen, wobei nach hydrolytischer Aufarbeitung Verbindungen der allgemeinen Formel XIII anfallen,

**XIII**

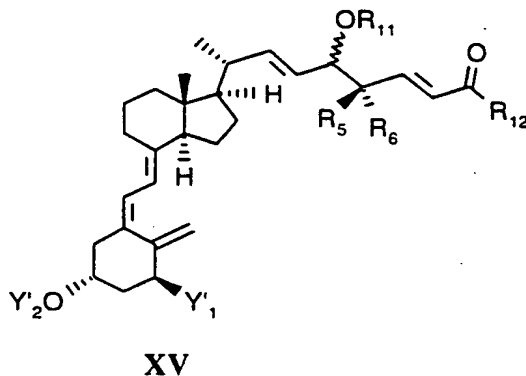
wobei R_9 gerad- oder verzweigt-kettige perfluorierte Alkylreste von 1-9 Kohlenstoffatomen bedeuten kann. Die diastereomeren Alkohole werden chromatographisch getrennt. Die Verbindung der allgemeinen Formel XIII können einerseits als Spezialfall der allgemeinen

Formel **II** angesehen und wie dort beschrieben weiter behandelt werden oder andererseits durch Oxidation mit einem der schon vorher erwähnten Oxidationsmittel (vorzugsweise Swern-Bedingungen oder Dess-Martin-Reagenz) in eine Verbindung der allgemeinen Formel **II**, wobei $Z' = C(O)-R_9$ bedeutet, überführt werden.

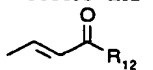
Ferner kann der Aldehyd **XII** mit Wittig-, Wittig-Horner- oder Wadsworth-Emmons-Reagenzien vom Typ **XIV**,



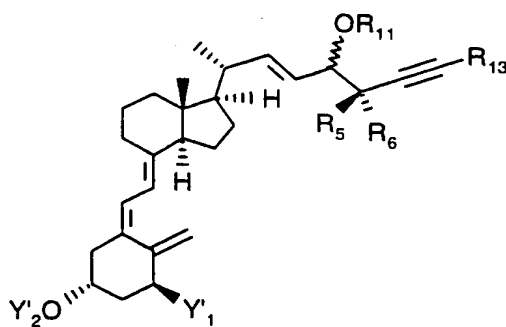
wobei V=C1-C8-Alkyl oder Alkoxy (gerad oder verzweigt-kettig oder cyclisch) vorzugsweise Methyl, Methoxy, Ethyl, Ethoxy, Butyl, Butoxy, Phenyl, Phenoxy bedeuten und die Definition für R_{12} bereits eingangs gegeben wurde, in Gegenwart von Basen (z.B. NaH, KH, LDA, Butyllithium, LiHMDS, NaHMDS, KHMDS) zu Verbindungen der allgemeinen Formel **XV** umgesetzt werden,



welche als Spezialfall der allgemeinen Formel **II** betrachtet werden kann, für die gilt: $Z' =$



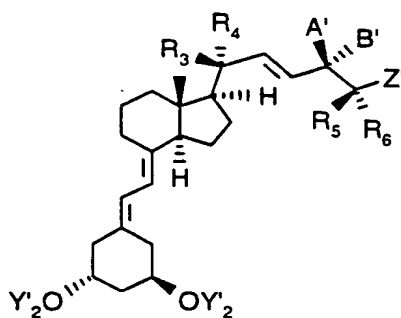
Der Aldehyd der allgemeinen Formel **XII** kann ferner durch Anwendung literaturbekannter Methoden [L. Van Hijfte Tetrahedron Lett. **30**, 3655 (1989), S.L. Schreiber J. Am. Chem. Soc **112**, 5583 (1990), J.R. Hauske Tetrahedron Lett. **33**, 3715 (1992)] in Verbindungen der allgemeinen Formel **XVI** überführt werden,



XVI

welche als Spezialfall der allgemeinen Formel **II** angesehen werden kann, wobei gilt $Z' = \text{---}\equiv\text{---}R_{13}$.

Die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel **I**, für den Fall das R_1 und R_2 Wasserstoffatome bedeuten, erfolgt dadurch, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel **II'**,

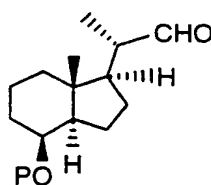


II'

wobei für Y'_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , A' , B' und Z' die schon genannten Bedeutungen bestehen, analog den für die Umsetzung von **II** beschriebenen Bedingungen behandelt wird.

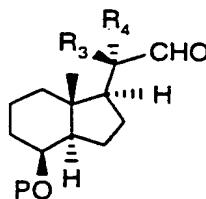
Die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel **II'** erfolgt auf einem konvergenten Syntheseweg, wobei CD- und A-Ring-Fragmente separat aufgebaut werden. Zur Synthese der CD-Fragmente wird der literaturbekannte Aldehyd **XVII** [H.H. Inhoffen et al. Chem. Ber. **91**, 780 (1958), Chem. Ber. **92**, 1772 (1959), W.G. Dauben **30**, 677 (1989)] verwendet,

31

**XVII**

worin P eine acyl-, alkyl- oder arylsubstituierte Silyl- oder Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Methoxymethyl-, Ethoxyethylgruppe, eine Acylgruppe (z.B. Acetyl-, Benzoyl-) oder eine andere Alkoholschutzgruppe bedeuten (siehe T.W. Greene, P.G.M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Edition, John Wiley & Sons, Inc., 1991).

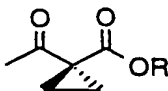
Nach den bekannten Verfahren (WO 94/07853) können die schon für die Normalreihe beschriebenen Modifikationen an C-20 eingeführt werden, wobei eine Verbindung der allgemeinen Formel **XVIII** anfällt.

**XVIII**

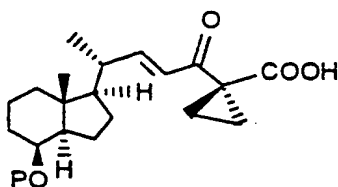
Für R₃ und R₄ gelten die eingangs erwähnten Definitionen.

Zur Vereinfachung wird im Folgenden exemplarisch die Umsetzung der Verbindung der allgemeinen Formel **XVII** beschrieben.

Für den Fall, daß R₅ und R₆ gemeinsam mit dem tertiären Kohlenstoffatom 25 einen Cyclopropylring bilden, kann wie für die Normalreihe bekannt (WO 94/07853) durch Aldolreaktion mit einem Acetessigesterbaustein der allgemeinen Formel **XIX**,

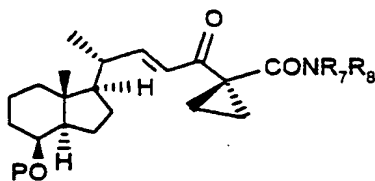
**XIX**

wobei R eine geradkettige Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen bedeutet, eine Verbindung der allgemeinen Formel XX erhalten werden.

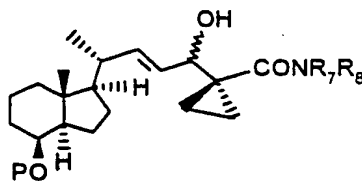


XX

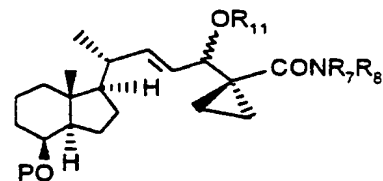
Über die Zwischenprodukte XXI, XXII sowie XXIII wird dann die Verbindung der allgemeinen Formel XXIV zugänglich.



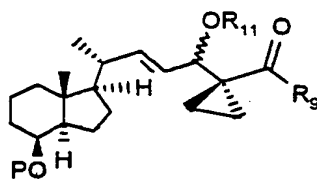
XXI



XXII

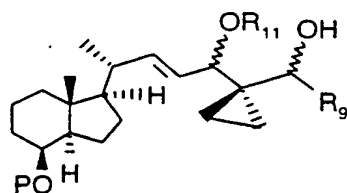


XXIII

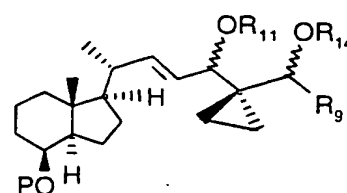


XXIV

Die dazu notwendigen chemischen Manipulationen sowie die Bedeutungen von P, R₇, R₈, R₉ und R₁₁ sind bereits an anderer Stelle beschrieben worden. Durch Reduktion der Ketogruppe mit einem Reduktionsmittel (z.B. NaBH₄, NaBH₄/CeCl₃, LiAlH₄, DIBAH, TIBA, RedAl) wird eine Verbindung der allgemeinen Formel XXV zugänglich, deren Hydroxygruppe mit einer säurestabilen, durch Baseneinwirkung zu entfernden, Schutzgruppe versehen wird (z.B. R₁₄ = Acetyl-, Propionyl-, Pivaloyl-, Benzoylgruppe), wobei man eine Verbindung der allgemeinen Formel XXVI erhält. Trennungen der diastereomeren Hydroxygruppen erfolgen jeweils auf den geeigneten Zwischenstufen.

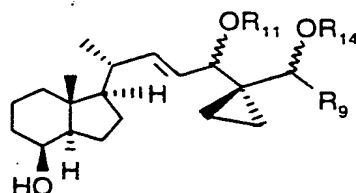


XXV

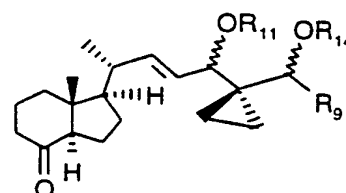


XXVI

Bei Wahl geeigneter Schutzgruppen (z.B. $P=Et_3Si$, $R_{11}=THP$, $R_{14}=Ac$) läßt sich die Gruppe P selektiv abspalten und durch Oxidation der Hydroxygruppe der Verbindung der allgemeinen Formel XXVII mit einem Oxidationsmittel (PCC, PDC, $BaMnO_4$, Swern-Bedingungen, Dess-Martin-Reagenz) in ein CD-Fragment der allgemeinen Formel XXVIII überführen.

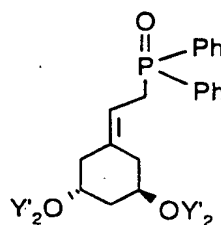


XXVII



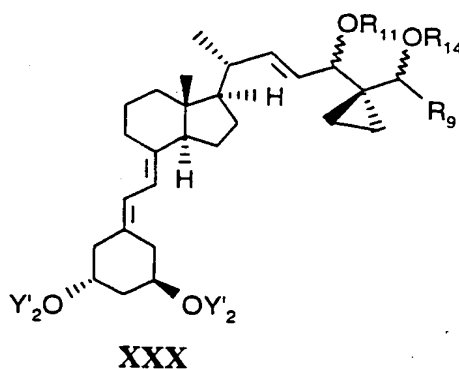
XXVIII

Die Verbindungen der allgemeinen Formel XXVIII werden nun durch Reaktion mit dem durch eine Base wie n-Butyllithium oder LDA erzeugten Anion des literaturbekannten Phosphinoxides der allgemeinen Formel XXIX [H.F. DeLuca et al. *Tetrahedron Lett.* **32**, 7663, (1991)],



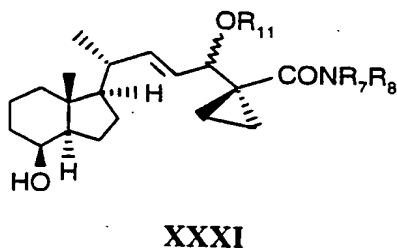
XXIX

worin Y'_2 die schon beschriebene Bedeutung hat, in die entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel XXX überführt werden.

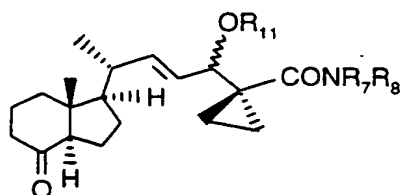


Sukzessive oder gleichzeitig werden jetzt die Schutzgruppen entfernt (R_{14} durch basische Hydrolyse, R_{11} sowie Y'_2 durch saure Hydrolyse oder Fluoridreagenzien) und je nach Wunsch eine oder beide der Seitenkettenhydroxygruppen mit den schon häufiger genannten Oxidationsmittel oxidiert, wobei Verbindungen der allgemeinen Formel I anfallen, für die gilt: R_1 und R_2 sind Wasserstoffatome sowie R_5 und R_6 bilden gemeinsam mit dem tertiären Kohlenstoffatom 25 einen Cyclopropylring. Die weiteren Definitionen wurden bereits genannt.

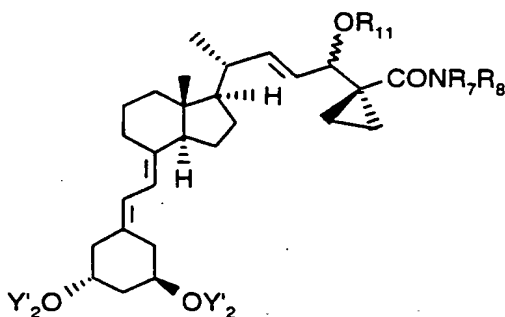
Alternativ kann die Schutzgruppe P in der allgemeinen Formel XXIII selektiv gespalten werden, wenn gilt: P=Silylschutzgruppe, R_{11} =Tetrahydropyranyl- oder Tetrahydrofuranyl-schutzgruppe. Dies kann z.B. mit Tetrabutylammoniumfluorid erfolgen, wobei Verbindungen der allgemeinen Formel XXXI anfällt.



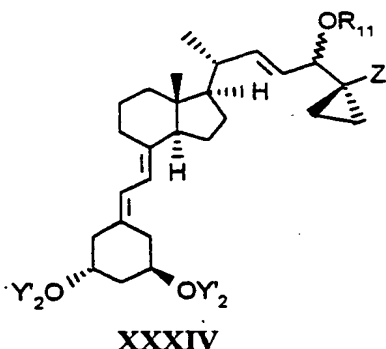
Mit einem Oxidationsmittel (PCC, PDC, BaMnO_4 , Swern-Bedingungen, Dess-Martin-Reagenz) kann nun die freie Hydroxygruppe oxidiert werden, wobei Verbindungen der allgemeinen Formel XXXII entstehen,

**XXXII**

die mit dem durch eine Base (n-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid) erzeugten Anion des Phosphinoxides **XXIX** in Verbindungen der allgemeinen Formel **XXXIII** überführt werden.

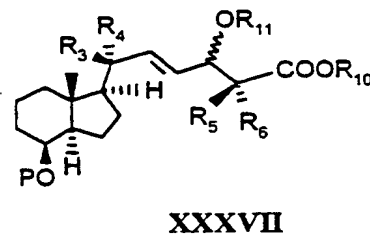
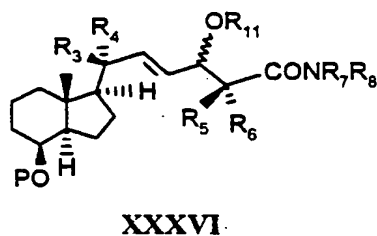
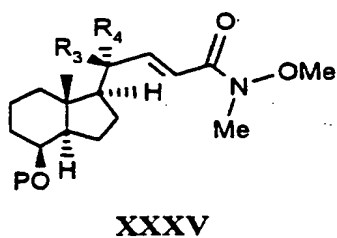
**XXXIII**

Analog der Verbindungen in der Normalreihe (z.B. **VII**) erfolgt nun der Aufbau des Restes **Z'**, wobei Verbindungen der allgemeinen Formel **XXXIV** anfallen.



Diese können als Spezialfall der allgemeinen Formel II' angesehen werden, wobei alle Variablen bereits zuvor beschrieben worden sind. Die Weiterbehandlung der Verbindungen der allgemeinen Formel II' ist ebenso vorstehend ausgeführt worden.

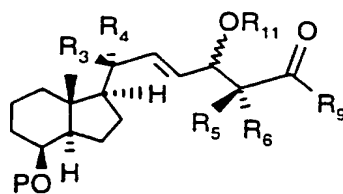
Für den Fall, daß R_5 und R_6 nicht zusammen mit dem tertiären Kohlenstoffatom 25 einen Cyclopropylring bilden, sondern die übrigen eingangs genannten Definitionen gelten sollen, erfolgt der Aufbau der Seitenkette auf einem etwas modifizierten Syntheseweg. Der bekannte CD-Teil der allgemeinen Formel XXXV (WO 94/07853) kann analog der Normalreihe in Derivate der allgemeinen Formeln XXXVI und XXXVII überführt werden,



wobei sämtliche Variablen die schon genannten Definitionen haben. Die Diastereomeren können auf geeigneten Zwischenstufen getrennt werden.

Durch direkte Umsetzung von Lithiumorganylen der allgemeinen Formel VIII (LiR_9) mit Verbindungen der allgemeinen Formeln XXXVI und XXXVII können nun Verbindungen der allgemeinen Formel XXXVIII generiert und wie zuvor gezeigt in eine Verbindung der allgemeinen Formel II' überführt werden.

Die diastereomeren Alkohole (bzgl. C-24) können im Vorfeld getrennt und separat umgesetzt werden.



XXXVIII

Grundsätzlich kann die Einführung entsprechend substituierter Seitenketten oder deren Vorläufer auch an Aldehyden der allgemeinen Formeln **III** oder **IV** bzw. deren 5Z-Isomeren unter Verwendung etablierter Synthesemethoden erfolgen.

Die nachstehenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung.

Beispiel 1

(5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*,24*R*)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol (**6b**)

a) Eine Menge von 5,0 g (5*E*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-24-oxo-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-carbonsäure **1** (WO 94/07853) und 1,01 g N-Hydroxysuccinimid werden in 21 ml Methylenchlorid gelöst und bei 0°C mit 1,87 g N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt. Nach 1,5 h werden 2,04 ml einer 40%igen wässrigen Dimethylamin-Lösung zugesetzt und weitere 30 min bei 0°C gerührt. Nach 3 h bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung an Silicagel mit Essigester/Hexan (1:4) chromatographiert. Es werden 2,08 g (5*E*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*)-1,3-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethyl-ethyl)silyl]oxy]-N,N-dimethyl-24-oxo-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-carbonsäureamid **2** als farblose Masse erhalten.

b) 1,39 g des Amides **2** werden in 3,3 ml THF und 7,7 ml Methanol gelöst und mit 7,7 ml einer 0,4 molaren methanolischen Certrichlorid (Hydrat)-Lösung versetzt. Bei 0°C werden nun 210 mg Natriumborhydrid portionsweise hinzugegeben. Man rührt 45 min bei 0°C nach und versetzt dann mit einem Eis/Wasser-Gemisch. Anschließend wird mit Essigester extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der ölige Rückstand (1,32 g) ist ein Diastereomerengemisch aus (5*E*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*,24*S*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-N,N-dimethyl-24-hydroxy-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-carbonsäureamid **3a** und dem 24*R*-Diastereomeren **3b**.

c) 2,48 g des Epimerengemisches **3a** und **3b** werden in 348 ml Toluol gelöst und nach Zugabe von 383 mg Anthracen und 7 Tropfen Triethylamin 19 min unter Stickstoff mit einer Quecksilberhochdrucklampe (Heraeus TQ 150) durch Pyrex-Glas bestrahlt. Die eingeeengte Reaktionsmischung wird mit Hexan versetzt, filtriert und erneut eingeeengt. Der Rückstand von 2,82 g ist ein Gemisch aus (5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*,24*S*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-N,N-dimethyl-24-hydroxy-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-carbonsäureamid **4a** und dem korrespondierenden 24*R*-Diastereomeren **4b**.

d) Das Diastereomerengemisch aus **4a** und **4b** (2,82 g) wird in 28 ml THF gelöst und bei 0°C mit 6,53 ml n-Butyllithium-Lösung (1,6 M in Hexan) tropfenweise versetzt. Nach 75 min wird in die Reaktionslösung gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung gegeben, mit Essigester extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Durch Chromatographie des Rückstandes an Silicagel mit Essigester/Hexan erhält man in der Elutionsreihenfolge 0,84 g (5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*,24*S*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-oxopentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **5a** und 0,64 g (5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*,24*R*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-oxopentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **5b** als Öle.

e) 0,62 g des Epimeren **5b** werden in 24,9 ml THF mit 1,32 g Tetrabutylammoniumfluorid (Trihydrat) über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Die Reaktionsmischung wird danach auf ein Gemisch aus Eis/Natriumhydrogencarbonat-/Natriumchlorid-Lösung gegossen. Nach Extraktion mit Essigester wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel mit Essigester/Hexan ergeben 125 mg der Titelverbindung **6b** als Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,57 ppm (s, 3H); 0,91 (t, 3H); 1,00 (m, 2H); 1,05 (d, 3H); 1,22 (m, 2H); 2,15 (t, 2H); 3,29 (brd, 1H); 4,08 (m, 1H); 4,22 (m, 1H); 4,42 (m, 1H); 5,00 (brs, 1H); 5,32 (brs, 1H); 5,35 (dd, 1H); 5,49 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,38 (d, 1H)

Beispiel 2

(5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*,24*S*)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol (**6a**)

Analog zur Durchführung nach 1e) wird das Epimer **5a** umgesetzt, wobei man die Titelverbindung **6a** als kristallisierendes Öl erhält.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,57 ppm (s, 3H); 0,90 (t, 3H); 1,00 (m, 2H); 1,05 (d, 3H); 1,22 (m, 2H); 2,16 (t, 2H); 3,25 (brs, 1H); 4,12 (m, 1H); 4,23 (m, 1H); 4,43 (m, 1H); 5,00 (brs, 1H); 5,32 (brs, 1H); 5,36 (dd, 1H); 5,55 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,38 (d, 1H)

Beispiel 3

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Acetyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol (**7b**)

Ausgehend vom Epimerengemisch **4a** und **4b** wird analog Beispiel 1d)-e) mit Methyllithium die Titelverbindung **7b** kristallin erhalten (Schmelzpunkt: 138-140°C).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,57 ppm (s, 3H); 1,00 (m, 2H); 1,05 (d, 3H); 1,22 (m, 2H); 1,96 (s, 3H); 3,16 (brd, 1H); 4,12 (m, 1H); 4,23 (m, 1H); 4,43 (m, 1H); 5,00 (brs, 1H); 5,32 (brs, 1H); 5,36 (dd, 1H); 5,50 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,38 (d, 1H)

Beispiel 4

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol (**8b**)

Ausgehend vom Epimerengemisch **4a** und **4b** wird analog Beispiel 1d)-e) mit Propyllithium (aus n-Propylbromid und Lithium in Ether) die Titelverbindung **8b** als Schaum erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,57 ppm (s, 3H); 0,90 (t, 3H); 1,00 (m, 2H); 1,05 (d, 3H); 1,20 (m, 2H); 2,13 (t, 2H); 3,25 (brs, 1H); 4,10 (m, 1H); 4,23 (m, 1H); 4,43 (m, 1H); 5,00 (brs, 1H); 5,32 (brs, 1H); 5,38 (dd, 1H); 5,50 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,38 (d, 1H)

Beispiel 5

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol (**9b**)

Ausgehend vom Epimerengemisch **4a** und **4b** wird analog Beispiel 1d)-e) mit Pentyllithium (aus n-Pentylbromid und Lithium in Ether) die Titelverbindung **9b** als Schaum erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,57 ppm (s, 3H); 0,90 (t, 3H); 1,00 (m, 2H); 1,05 (d, 3H);

1,22 (m, 2H); 2,13 (t, 2H); 3,30 (brs, 1H); 4,08 (m, 1H); 4,23 (m, 1H); 4,43 (m, 1H); 5,00 (brs, 1H); 5,32 (brs, 1H); 5,37 (dd, 1H); 5,50 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,38 (d, 1H)

Beispiel 6 (10b)

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Benzoyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

Ausgehend vom Epimerengemisch 4a und 4b wird analog Beispiel 1d)-e) mit Phenyllithium die Titelverbindung 10b als Schaum erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,57 ppm (s, 3H); 1,01 (d, 3H); 1,08 (m, 2H); 1,22 (m, 2H); 2,20 (brd, 1H); 4,23 (m, 1H); 4,45 (m, 2H); 5,00 (brs, 1H); 5,31 (dd, 1H); 5,32 (dd, 1H); 5,48 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,38 (d, 1H); 7,45 (m, 3H); 7,75 (d, 2H)

Beispiel 7

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(2-Furanylcarbonyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol (11b)

Ausgehend vom Epimerengemisch 4a und 4b wird analog Beispiel 1d)-e) mit 2-Furyllithium (Darstellung aus Furan mit n-Butyllithium in THF) bei inverser Zugabe (-78°C, dann 0°C, 1 h) die Titelverbindung 11b als Feststoff erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,57 ppm (s, 3H); 1,02 (d, 3H); 1,08 (m, 2H); 1,18 (m, 2H); 3,12 (brd, 1H); 4,22 (m, 2H); 4,42 (m, 1H); 5,00 (brs, 1H); 5,32 (dd, 1H); 5,43 (dd, 1H); 5,53 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,38 (d, 1H); 6,50 (m, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,51 (brs, 1H)

Beispiel 8

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(Cyclopropylcarbonyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol (**12b**)

Ausgehend vom Epimerengemisch **4a** und **4b** wird analog Beispiel 1d)-e) mit Cyclopropyllithium (aus Cyclopropylbromid und Lithium in Ether) die Titelverbindung als Schaum erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,57 ppm (s, 3H); 0,83 (m, 2H); 1,05 (m, 10H); 3,48 (brd, 1H); 4,13 (m, 1H); 4,23 (m, 1H); 4,45 (m, 1H); 5,00 (brs, 1H); 5,32 (dd, 1H); 5,40 (dd, 1H); 5,50 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,38 (d, 1H)

Beispiel 9

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(2,2-Dimethyl-1-oxopropyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol (**15b**)

a) 580 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-24-hydroxy-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-carbonsäureethylester **13b** (WO 94/07853) in 6,4 ml Diethylether werden bei -78°C mit 2,04 ml tert.-Butyllithium (1,7 M in Pentan) tropfenweise versetzt. Nach 1 h bei -78°C wird Ammoniumchlorid-Lösung zugegeben, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Chromatographie des öligen Rückstandes an Silicagel mit Essigester/Hexan ergeben 220 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(2,2-dimethyl-1-oxopropyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **14b** als Öl.

b) 220 mg **14b** werden in 8,8 ml THF gelöst und mit 467 mg Tetrabutylammoniumfluorid (Trihydrat) über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Aufarbeitung und Isolierung erfolgt analog Beispiel 1e), wobei die Titelverbindung **15b** als Feststoff anfällt.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,57 ppm (s, 3H); 0,80-1,00 (m, 4H); 1,05 (d, 3H); 1,20 (s, 9H); 3,00 (brs, 1H); 4,09 (m, 1H); 4,23 (m, 1H); 4,43 (m, 1H); 5,00 (brs, 1H); 5,29 (dd, 1H); 5,32 (brs, 1H); 5,52 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,38 (d, 1H)

Beispiel 10

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol (**16b**)

Ausgehend vom Epimerengemisch **4a** und **4b** wird analog Beispiel 1d)-e) mit Hexyllithium (aus 1-Hexylbromid und Lithium in Ether) die Titelverbindung **16b** als farbloser Schaum erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,57 ppm (s, 3H); 0,90 (m, 5H); 1,05 (d, 3H); 2,13 (t, 2H); 3,30 (brd, 1H); 4,08 (m, 1H); 4,23 (m, 1H); 4,43 (m, 1H); 5,00 (brs, 1H); 5,32 (brs, 1H); 5,37 (dd, 1H); 5,50 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,38 (d, 1H)

Beispiel 11

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(2-Pyridinylcarbonyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol (**17b**)

2,03 ml 2-Brompyridin in 38 ml Diethylether werden bei -78°C mit 13,3 ml n-Butyllithium (1,6 M in Hexan) tropfenweise versetzt. Nach 30 min werden 1,98 g (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-24-hydroxy-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-carbonsäureethylester **13b** (WO 94/07853) in 19 ml Diethylether zugegeben. Nach 1,5 h bei -78°C wird die Reaktionslösung mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung versetzt, danach mit Essigester extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Durch Chromatographie an Silicagel mit Essigester/Hexan werden 1,52 g eines farblosen Öls erhalten, die in 60,2 ml THF gelöst und mit 3,19 g Tetrabutylammoniumfluorid (Trihydrat) über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen werden. Aufarbeitung und Isolierung erfolgen analog Beispiel 1e). Nach Umkristallisation aus Isopropanol/Wasser erhält man die Titelverbindung vom Schmelzpunkt 120-121°C.

Beispiel 12

[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxo-2-hexenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol (**18b**)

11,5 ml n-Butyllithium (1.6 M in Hexan) werden bei 0°C zu 3,61 g (E)-1-Iod-1-penten [aus 1-Pentin, DIBAH und Iod analog J.K. Stille et al. *J. Am. Chem. Soc.* **109**, 2138 (1987), T. Yokoo *Synlett* 645 (1994)] in 90 ml Hexan getropft. Nach 15 min werden 180 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-N,N-Dimethyl-1,3,24-trihydroxy-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-carbonsäureamid [erhalten aus dem Epimerengemisch **4a** und **4b** (Beispiel 1c) durch Chromatographie an Silicagel und Behandlung mit Tetrabutylammoniumfluorid (Trihydrat)] in 18 ml THF zugetropft. Die Reaktionsmischung wird nach 3 h bei 0°C in eiskalte Ammoniumchlorid-Lösung eingerührt. Nach Extraktion mit Essigester, Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Chromatographie an Silicagel mit Essigester/Hexan wird die Titelverbindung als farbloser Schaum erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,57 ppm (s, 3H); 0,90 (t, 3H); 1,05 (d, 5H); 3,45 (brs, 1H); 4,11 (m, 1H); 4,23 (m, 1H); 4,43 (m, 1H); 5,00 (brs, 1H); 5,35 (brs, 1H); 5,40 (dd, 1H); 5,56 (dd, 1H); 5,91 (d, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,38 (d, 1H); 6,98 (dt, 1H)

Beispiel 13

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxo-2-hexinyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol (**19b**)

5,75 ml n-Butyllithium (1.6 M in Hexan) werden bei -5°C zu 0,9 ml 1-Pentin in 45 ml Hexan getropft. Nach 1 h bei -5°C werden 90 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-N,N-Dimethyl-1,3,24-trihydroxy-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-carbonsäureamid in 9 ml THF zugetropft. Nach 3 h bei 0°C wird die Reaktionsmischung in gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung eingerührt. Nach Extraktion mit Essigester, Trocknung der organischen Phase über Natriumsulfat und Chromatographie an Silicagel mit Essigester/Hexan wird die Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,57 ppm (s, 3H); 1,00 (m, 6H); 1,10 (m, 2H); 1,45 (m, 2H); 2,32 (t, 4H); 3,12 (brd, 1H); 4,23 (m, 2H); 4,43 (m, 1H); 5,00 (brs, 1H); 5,32 (brs, 1H); 5,37 (dd, 1H); 5,51 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,38 (d, 1H);

Beispiel 14

[5*Z*,7*E*,22*E*,25(*E*)]-(1*S*,3*R*,24*R*)-25-(3-Ethoxy-3-oxo-1-propenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol (**24b**)

a) 2,02 g (5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*,24*R*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-24-hydroxy-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-carbonsäureethylester **13b** (WO 94/07853) werden in 20 ml DMF gelöst und mit 761 mg Imidazol sowie 843 mg t-Butyldimethylsilylchlorid versetzt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur und arbeitet wässrig auf (Zugabe von Natriumchlorid-Lösung, Essigester-Extraktion, Waschen der organischen Phase mit Natriumchlorid-Lösung, Trocknen über Natriumsulfat, Einengen). Durch Chromatographie an Silicagel mit Essigester/Hexan werden 2,12 g (5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*,24*R*)-1,3,24-Tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-carbonsäureethylester **20b** als farbloser Schaum erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,05 ppm (s, 18H); 0,52 (s, 3H); 0,87 (s, 27H); 1,01 (d, 3H); 1,22 (t, 3H); 4,08 (q, 2H); 4,18 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,68 (d, 1H); 4,85 (brs, 1H); 5,08 (brs, 1H); 5,22 (dd, 1H); 5,43 (dd, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,22 (d, 1H)

b) 2,10 g des Trisilyl ethers **20b** werden in 15 ml THF gelöst und bei 0°C werden 12 ml DIBAH-Lösung (1 M in Toluol) zugetropft. Man rührt 1 h bei 0°C nach und fügt dann 4 ml Wasser zu. Der Niederschlag wird durch Filtration entfernt, mit Essigester nachgewaschen, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Chromatographie an Silicagel mit Essigester/Hexan liefert 1,53 g (5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*,24*R*)-1,3,24-Tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-methanol **21b** als farblosen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,06 ppm (s, 18H); 0,54 (s, 3H); 0,90 (s, 27H); 1,05 (d, 3H); 3,05 (m, 2H); 3,61 (d, 1H); 4,00 (d, 1H); 4,19 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,86 (brs, 1H); 5,08 (brs, 1H); 5,47 (m, 2H); 6,01 (d, 1H); 6,22 (d, 1H)

c) 1,5 g des Alkohols **21b** werden in 50 ml Methylenchlorid gelöst und bei Raumtemperatur portionsweise mit insgesamt 1,2 g Pyridiniumchlorochromat versetzt. Man rührt 3 h bei Raumtemperatur nach, verdünnt mit Ether, filtriert, engt ein und chromatographiert den Rückstand an Silicagel mit Essigester/Hexan, wobei man 570 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-Tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-carbaldehyd **22b** als farblosen Schaum erhält.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,05 ppm (s, 18H); 0,55 (s, 3H); 0,90 (s, 27H); 1,05 (d, 3H); 4,19 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,45 (d, 1H); 4,87 (brs, 1H); 5,08 (brs, 1H); 5,32 (dd, 1H); 5,53 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 9,29 (s, 1H)

d) Man legt 34 mg Natriumhydrid (65%) in 5 ml THF vor und gibt 216 mg Diethylphosphonoessigsäureethylester hinzu. Danach werden 100 mg des Aldehydes **22b** in 5 ml THF zugetropft und 1 h auf 50°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird analog 14a) wässrig aufgearbeitet und an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 100 mg [5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(3-Ethoxy-3-oxo-1-propenyl)-1,3,24-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen **23b** als farblosen Schaum erhält.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,06 ppm (s, 18H); 0,53 (s, 3H); 0,89 (s, 27H); 1,02 (d, 3H); 1,25 (t, 3H); 3,89 (d, 1H); 4,16 (q, 2H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,85 (brs, 1H); 5,18 (brs, 1H); 5,30 (dd, 1H); 5,41 (dd, 1H); 5,68 (d, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,22 (d, 1H); 6,98 (d, 1H)

e) Man löst 100 mg des Esters **23b** in 10 ml THF, gibt 287 mg Tetrabutylammoniumfluorid (Trihydrat) zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Analog 14a) wird wässrig aufgearbeitet und an Silicagel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei 39 mg der Titelverbindung **24b** als farbloser Schaum anfallen.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,53 ppm (s, 3H); 1,05 (d, 3H); 1,27 (t, 3H); 3,91 (d, 1H); 4,15 (q, 2H); 4,20 (m, 1H); 4,41 (m, 1H); 4,97 (brs, 1H); 5,30 (brs, 1H); 5,40 (dd, 1H); 5,58 (dd, 1H); 5,79 (d, 1H); 5,99 (d, 1H); 6,37 (d, 1H); 6,93 (d, 1H)

Beispiel 15

[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-(3-Ethoxy-3-oxo-1-propenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol (**24a**)

3,1 g (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-24-hydroxy-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-carbonsäureethylester **13a** (WO 94/07853) werden analog 14a), b), c), d) und e) zur Titelverbindung **24a** umgesetzt, welche als farbloser Schaum anfällt.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,56 ppm (s, 3H); 1,02 (d, 3H); 1,28 (t, 3H); 3,93 (d, 1H); 4,16 (q, 2H); 4,21 (m, 1H); 4,41 (m, 1H); 4,99 (brs, 1H); 5,31 (brs, 1H); 5,41 (dd, 1H); 5,61 (dd, 1H); 5,80 (d, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,38 (d, 1H); 6,93 (d, 1H)

Beispiel 16

[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-[3-(1,1-Dimethylethoxy)-3-oxo-1-propenyl]-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol (**26b**)

a) Analog 14d) wird der Aldehyd **22b** mit Diethylphosphonoessigsäure-t-butylester umgesetzt, wobei [5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-[3-(1,1-Dimethylethoxy)-3-oxo-1-propenyl]-1,3,24-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen **25b** als farbloser Schaum anfällt.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,06 ppm (s, 18H); 0,53 (s, 3H); 0,89 (s, 27H); 1,02 (d, 3H); 1,46 (s, 9H); 3,91 (d, 1H); 4,18 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,87 (brs, 1H); 5,18 (brs, 1H); 5,29 (dd, 1H); 5,41 (dd, 1H); 5,59 (d, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,22 (d, 1H); 6,81 (d, 1H)

b) Analog 14e) wird die Titelverbindung **26b** als farbloser Schaum erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,58 ppm (s, 3H); 1,06 (d, 3H); 1,47 (s, 9H); 3,39 (dd, 1H); 4,22 (m, 1H); 4,42 (m, 1H); 5,00 (brs, 1H); 5,23 (dd, 1H); 5,31 (sbr, 1H); 5,52 (dd, 1H); 5,68 (d, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,38 (d, 1H); 6,79 (d, 1H)

Beispiel 17

(5Z,7E,22E)-[1S,3R,24S,25(S)]-25-(1-Hydroxy-2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,7-tridecafluorheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol (**27aα**) und
(5Z,7E,22E)-[1S,3R,24S,25(R)]-25-(1-Hydroxy-2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,7-tridecafluorheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol (**27aβ**)

Man legt 60 mg des Aldehydes **22a** [Synthese analog zu **22b** aus **13a** an Stelle von **13b**, siehe 14a)-c)] mit 107 mg Perfluorhexyliodid in Diethylether bei -78°C vor und tropft 0,12 ml Methyllithium/Lithiumbromid-Komplex (1,6 M in Ether) zu. Nach 30 Minuten bei -78°C wird analog 14a) wässrig aufgearbeitet und der Rückstand chromatographisch an Silicagel mit Essigester/Hexan gereinigt. Das anfallende Produkt (22 mg) wird in 10 ml THF gelöst, mit 60 mg Tetrabutylammoniumfluorid (Trihydrat) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach erneuter wässriger Aufarbeitung werden nun die diastereomeren Alkohole durch präparative Dünnschichtchromatographie mit Essigester/Hexan als Laufmittel getrennt, wobei 0,9 mg der Titelverbindung **27aα** und 2,45 mg der Titelverbindung **27aβ** als farblose Schäume anfallen.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂):

27aα δ = 0,54 ppm (s, 3H); 1,00 (d, 3H); 3,35 (dd, 1H); 4,15 (m, 2H); 4,35 (m, 1H); 4,75 (brs, 1H); 4,93 (brs, 1H); 4,97 (d, 1H); 5,08 (dd, 1H); 5,27 (dd, 1H); 5,53 (dd, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,34 (d, 1H)

27aβ δ = 0,55 ppm (s, 3H); 1,02 (d, 3H); 3,36 (d, 1H); 3,76 (d, 1H); 4,07 (dd, 1H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,95 (brs, 1H); 5,18 (brs, 1H); 5,51 (dd, 1H); 5,62 (dd, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,35 (d, 1H)

Beispiel 18

(5Z,7E,22E)-[1S,3R,24R,25(S)]-25-(1-Hydroxy-2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,7-tridecafluorheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol (**27b α**) und
 (5Z,7E,22E)-[1S,3R,24R,25(R)]-25-(1-Hydroxy-2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,7-tridecafluorheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol (**27b β**)

In Analogie zu 17) werden 50 mg des Aldehydes **22b** umgesetzt, wobei schließlich 4,50 mg der Titelverbindung **27b α** und 3,15 mg der Titelverbindung **27b β** als farblose Schäume anfallen.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂):

27b α δ = 0,54 ppm (s, 3H); 1,02 (d, 3H); 3,33 (dd, 1H); 4,15 (m, 1H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,84 (brs, 1H); 4,95 (brs, 1H); 4,99 (d, 1H); 5,07 (dd, 1H); 5,17 (dd, 1H); 5,51 (dd, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,35 (d, 1H)

27b β δ = 0,55 ppm (s, 3H); 1,03 (d, 3H); 3,52 (d, 1H); 3,73 (dd, 1H); 3,98 (s, 1H); 4,17 (m, 2H); 4,36 (m, 1H); 4,95 (brs, 1H); 5,18 (brs, 1H); 5,56 (m, 2H); 6,00 (d, 1H); 6,35 (d, 1H)

Beispiel 19

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Acetyl-20-methyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol (**33b**) und (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Acetyl-20-methyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol (**33a**)

a) Aus 3,4 ml Diisopropylamin und 8,7 ml n-Butyllithium-Lösung (2.5 M in Hexan) in 250 ml THF wird bei 0°C unter Argon Lithiumdiisopropylamid (LDA) bereitet und die Lösung dann auf -78°C abgekühlt. Nun tropft man 3,5 g 1-Acetylcyclopropan-carbonsäuremethylester [D.F. Taber et al. *J. Org. Chem.* **57**, 456 (1992)] zu und rührt 1 h. Anschließend werden 3,2 g (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-20-methyl-9,10-secopregna-5,7,10(19)-trien-20-carbaldehyd (WO 93/12081) **28** in 20 ml THF zugetropft und 2 h bei 0°C gerührt. Nach Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung bei -20°C wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung verdünnt, mit Essigester unter Zusatz von 5% Oxalsäure extrahiert über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-20-methyl-24-oxo-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-carbonsäure **29** (4,3 g feste Masse) wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

b) Eine Menge von 2,23 g **29**, 990 mg Dicyclohexylcarbodiimid und 552 mg N-Hydroxysuccinimid werden in 30 ml Methylenchlorid gelöst und unter Argon 2 h gerührt. Nun werden 0,81 ml Dimethylamin zugegeben und die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man verdünnt mit Natriumchlorid-Lösung, extrahiert mit Methylenchlorid, trocknet über Natriumsulfat, entfernt das Solvens und reinigt den Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/Hexan, wobei 1,5 g (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-24-oxo-N,N,20-trimethyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-carbonsäureamid **30** als farbloser Schaum anfallen.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,07 ppm (s, 12H); 0,48 (s, 3H); 0,86 (s, 18H); 1,07 (s, 3H); 1,10 (s, 3H); 2,91 (s, 3H); 2,98 (s, 3H); 4,18 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,82 (brs, 1H); 5,18 (brs, 1H); 5,97 (d, 1H); 6,13 (d, 1H); 6,19 (d, 1H); 7,20 (d, 1H)

c) Man setzt 3,2 g **30** analog 1b) um und erhält nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/Hexan 2,7 g (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-24-hydroxy-N,N,20-trimethyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-carbonsäuredimethylamid **31** als Diastereomerengemisch bezüglich C-24 als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,07 ppm (s, 12H); 0,55 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 1,02/1,03 (2x s, 3H); 1,08/1,09 (2x s, 3H); 3,04 (brs, 6H); 4,02 (m, 1H); 4,19 (m, 1H); 4,39 (m, 1H); 4,87 (brs, 1H); 5,20 (brs, 1H); 5,27 (d, 1H); 5,88 (d, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,22 (d, 1H)

d) Man legt 300 mg **31** in 2 ml Diethylether vor und tropft bei -78°C unter Argon 1,03 ml Methyllithium-Lösung (1.3 M in Diethylether) hinzu. Man rührt 30 min bei -78°C und weitere 30 min bei -30°C. Anschließend quencht man mit Natriumchlorid-Lösung, extrahiert mit Essigester, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Solvens. Chromatographie des Rohproduktes an Kieselgel mit Essigester/Hexan ergibt 165 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-Acetyl-1,3-bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-20-methyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **32** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,84 (s, 18H); 1,02/1,03 (2x s, 3H); 1,05/1,06 (2x s, 3H); 1,93/1,94 (2x s, 3H); 2,90/2,94 (2x d, OH); 4,04/4,09 (2x t, 1H); 4,16 (m, 1H); 4,35 (m, 1H); 4,82 (brs, 1H); 5,17 (brs, 1H); 5,29/5,30 (2x dd, 1H); 5,79 (d, 1H); 5,98 (d, 1H); 6,22 (d, 1H)

e) Man behandelt 160 mg **32** analog 1e) und erhält nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/Hexan sowie Diastereomerentrennung über HPLC an chiraler Phase mit Hexan/Isopropanol/Ethanol nacheinander 12 mg **33b** und 21 mg **33a** als farblose Schäume.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂):

33b δ= 0,56 ppm (s, 3H); 1,02 (s, 3H); 1,07 (s, 3H); 1,95 (s, 3H); 3,00 (d, OH); 4,08 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,95 (brs, 1H); 5,29 (brs, 1H); 5,30 (dd, 1H); 5,80 (d, 1H); 5,99 (d, 1H); 6,35 (d, 1H)

33a δ= 0,57 ppm (s, 3H); 1,01 (s, 3H); 1,08 (s, 3H); 1,95 (s, 3H); 2,95 (d, OH); 4,13 (m, 1H); 4,16 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,96 (brs, 1H); 5,29 (brs, 1H); 5,30 (dd, 1H); 5,82 (d, 1H); 5,99 (d, 1H); 6,35 (d, 1H)

Beispiel 20

(5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*,24*R*)-20-Methyl-25-(1-oxobutyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol (**35b**) und (5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*,24*S*)-20-Methyl-25-(1-oxobutyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol (**35a**)

a) Man legt 0,9 ml Propyliodid in 20 ml Diethylether vor und tropft bei -78°C unter Argon 8 ml t-Butyllithium-Lösung (1,5 M in Pentan) zu. Diese Mischung wird 30 min bei -78°C gerührt und anschließend zu einer Lösung von 300 mg **31** in 2 ml Diethylether bei -78°C unter Argon getropft. Man rührt nun 3 h bei -78°C und quencht dann mit Natriumchlorid-Lösung. Es wird dann mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei 180 mg (5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-20-methyl-25-(1-oxobutyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **34** als farbloser Schaum anfallen.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,86 (s, 18H); 0,86 (t, 3H); 1,00/1,01 (2x s, 3H); 1,05/1,06 (2x s, 3H); 2,14 (t, 2H); 3,02/3,07 (2x d, OH); 4,02/4,05 (2x t, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,83 (brs, 1H); 5,17 (brs, 1H); 5,29/5,30 (2x dd, 1H); 5,78 (d, 1H); 5,98 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

b) Man behandelt 160 mg **34** analog 1e) und erhält nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/Hexan sowie Diastereomerentrennung über HPLC an chiraler Phase mit Hexan/Isopropanol/Ethanol nacheinander 14 mg **35b** und 27 mg **35a** als farblose Schäume.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂):

35b δ= 0,55 ppm (s, 3H); 0,88 (t, 3H); 1,02 (s, 3H); 1,07 (s, 3H); 2,14 (t, 2H); 3,10 (brs, OH); 4,05 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,95 (brs, 1H); 5,29 (brs, 1H); 5,30 (dd, 1H); 5,79 (d, 1H); 5,99 (d, 1H); 6,35 (d, 1H)

35a δ= 0,55 ppm (s, 3H); 0,88 (t, 3H); 1,00 (s, 3H); 1,09 (s, 3H); 2,16 (t, 2H); 3,06 (brs, OH); 4,08 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,95 (brs, 1H); 5,29 (brs, 1H); 5,30 (dd, 1H); 5,81 (d, 1H); 5,99 (d, 1H); 6,35 (d, 1H)

Beispiel 21

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-20-Methyl-25-(1-oxopentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol (**37b**) und (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-20-Methyl-25-(1-oxopentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol (**37a**)

a) Man legt 250 mg **31** in 10 ml THF unter Argon vor und kühlt auf -78°C. Bei dieser Temperatur tropft man 1 ml n-Butyllithium-Lösung (1,6 M in Hexan) zu und rührt 4 h nach. Es wird dann mit Natriumchlorid-Lösung gequenchet, mit Essigester extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, das Solvens entfernt und der Rückstand an Kieselgel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 160 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-20-methyl-25-(1-oxopentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **36** als farblosen Schaum erhält.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,05 ppm (s, 12H); 0,54 (s, 3H); 0,88 (s, 18H); 0,90 (t, 3H); 1,02/1,03 (2x s, 3H); 1,07/1,08 (2x s, 3H); 3,27/3,28 (2x d, OH); 4,08 (m, 1H); 4,20 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,87 (brs, 1H); 5,19 (brs, 1H); 5,32/5,33 (2x dd, 1H); 5,80 (d, 1H); 5,99 (d, 1H); 6,22 (d, 1H)

b) Man behandelt 150 mg **36** analog 1e) und erhält nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/Hexan sowie Diastereomerentrennung über HPLC an chiraler Phase mit Hexan/Isopropanol/Ethanol nacheinander 12 mg **37b** und 22 mg **37a** als farblose Schäume.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂):

37b δ= 0,55 ppm (s, 3H); 0,89 (t, 3H); 1,01 (s, 3H); 1,07 (s, 3H); 2,18 (t, 2H); 3,09 (d, OH); 4,04 (t, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,96 (brs, 1H); 5,30 (brs, 1H); 5,31 (dd, 1H); 5,80 (d, 1H); 5,99 (d, 1H); 6,35 (d, 1H)

37a δ= 0,56 ppm (s, 3H); 0,88 (t, 3H); 1,00 (s, 3H); 1,08 (s, 3H); 2,19 (t, 2H); 2,99 (d, OH); 4,08 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,96 (brs, 1H); 5,30 (brs, 1H); 5,31 (dd, 1H); 5,82 (d, 1H); 5,99 (d, 1H); 6,35 (d, 1H)

Beispiel 22

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-20-Methyl-25-(1-oxohexyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol (**39b**)

a) Analog 20a) werden 150 mg **31** mit 1-Pentyllithium (aus 1-Iodpentan und t-Butyllithium) umgesetzt, wobei man 170 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-20-methyl-25-(1-oxohexyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **38** als farblosen Schaum erhält. Die Trennung der Diastereomeren erfolgte durch mehrmalige Chromatographie an Aluminiumoxid-Platten mit Essigester/Hexan. Man erhielt so 25 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-20-methyl-25-(1-oxohexyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **38b** und 18 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-20-methyl-25-(1-oxohexyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **38a** als farblose Schäume.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

38b δ= 0,06 ppm (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,87 (t, 3H); 0,88 (s, 18H); 0,99 (s, 3H); 1,05 (s, 3H); 3,09 (d, OH); 4,02 (t, 1H); 4,18 (m, 1H); 4,39 (m, 1H); 4,83 (brs, 1H); 5,19 (brs, 1H); 5,31 (dd, 1H); 5,79 (d, 1H); 5,99 (d, 1H); 6,22 (d, 1H)

38a δ= 0,06 ppm (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,87 (t, 3H); 0,88 (s, 18H); 0,99 (s, 3H); 1,08 (s, 3H); 3,03 (d, OH); 4,06 (t, 1H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,83 (brs, 1H); 5,19 (brs, 1H); 5,30 (dd, 1H); 5,79 (d, 1H); 5,99 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

b) Man behandelt 24 mg **38b** analog 1e) und erhält nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/Hexan 6 mg **39b** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,55 ppm (s, 3H); 0,88 (t, 3H); 1,00 (s, 3H); 1,08 (s, 3H); 3,10 (brs, OH); 4,03 (m, 1H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,94 (brs, 1H); 5,29 (brs, 1H); 5,29 (dd, 1H); 5,79 (d, 1H); 5,99 (d, 1H); 6,34 (d, 1H)

Beispiel 23

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-20-Methyl-25-(1-oxohexyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol (**39a**)

Man behandelt 17 mg **38a** analog 1e) und erhält nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/Hexan 5 mg **39a** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ=0,56 ppm (s, 3H); 0,87 (t, 3H); 1,00 (s, 3H); 1,07 (s, 3H); 3,05 (brs, OH); 4,07 (m, 1H); 4,18 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,95 (brs, 1H); 5,29 (brs, 1H); 5,29 (dd, 1H); 5,80 (d, 1H); 5,98 (d, 1H); 6,35 (d, 1H)

Beispiel 24

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-20-Methyl-25-(1-oxoheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol (**41b**) und (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-20-Methyl-25-(1-oxoheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol (**41a**)

a) Analog 20a) werden 300 mg **31** mit 1-Hexyllithium (aus 1-Iodhexan und t-Butyllithium) umgesetzt, wobei man 150 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-20-methyl-25-(1-oxoheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **40** neben 230 mg des Ausgangsmaterials als farblose Schäume erhält.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,06 ppm (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,87 (t, 3H); 0,89 (s, 18H); 1,02/1,03 (2x s, 3H); 1,08/1,09 (2x s, 3H); 3,25/3,29 (2x d, OH); 4,06/4,08 (2x t, 1H); 4,19 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,87 (brs, 1H); 5,20 (brs, 1H); 5,32/5,34 (dd, 1H); 5,80 (d, 1H); 5,99 (d, 1H); 6,22 (d, 1H)

b) Man behandelt 145 mg **40** analog 1e) und erhält nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/Hexan sowie Diastereomerentrennung über HPLC an chiraler Phase mit Hexan/Isopropanol/Ethanol nacheinander 19 mg **41b** und 11 mg **41a** als farblose Schäume.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂):

41b δ= 0,55 ppm (s, 3H); 0,89 (t, 3H); 1,01 (s, 3H); 1,07 (s, 3H); 2,17 (t, 2H); 3,10 (d, OH); 4,03 (t, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,95 (brs, 1H); 5,29 (brs, 1H); 5,30 (dd, 1H); 5,79 (d, 1H); 5,99 (d, 1H); 6,35 (d, 1H)

41a δ= 0,55 ppm (s, 3H); 0,88 (t, 3H); 1,00 (s, 3H); 1,07 (s, 3H); 2,17 (t, 2H); 3,07 (brs, OH); 4,08 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,94 (brs, 1H); 5,28 (brs, 1H); 5,30 (dd, 1H); 5,80 (d, 1H); 5,99 (d, 1H); 6,35 (d, 1H)

Beispiel 25

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-20-Methyl-25-(1-oxooctyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol (**43b**) und (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-20-Methyl-25-(1-oxooctyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol (**43a**)

a) Analog 20a) werden 300 mg **31** mit 1-Heptyllithium (aus 1-Iodheptan und t-Butyllithium) umgesetzt, wobei man 160 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-20-methyl-25-(1-oxooctyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **42** neben 210 mg des Ausgangsmaterials als farblose Schäume erhält.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,06 ppm (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,88 (t, 3H); 0,89 (s, 18H); 1,00/1,01 (2x s, 3H); 1,05/1,06 (2x s, 3H); 3,21/3,28 (2x d, OH); 4,04/4,07 (2x t, 1H); 4,18 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,85 (brs, 1H); 5,18 (brs, 1H); 5,31/5,32 (dd, 1H); 5,79 (d, 1H); 5,98 (d, 1H); 6,21 (d, 1H)

b) Man behandelt 155 mg **42** analog 1e) und erhält nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/Hexan sowie Diastereomerentrennung über HPLC an chiraler Phase mit Hexan/Isopropanol/Ethanol nacheinander 31 mg **43b** und 25 mg **43a** als farblose Schäume.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂):

43b δ= 0,55 ppm (s, 3H); 0,88 (t, 3H); 1,01 (s, 3H); 1,06 (s, 3H); 2,17 (t, 2H); 3,12 (d, OH); 4,03 (t, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,95 (brs, 1H); 5,29 (brs, 1H); 5,32 (dd, 1H); 5,80 (d, 1H); 5,99 (d, 1H); 6,34 (d, 1H)

43a δ= 0,54 ppm (s, 3H); 0,87 (t, 3H); 0,99 (s, 3H); 1,07 (s, 3H); 2,17 (t, 2H); 3,04 (brs, OH); 4,07 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,95 (brs, 1H); 5,29 (brs, 1H); 5,31 (dd, 1H); 5,80 (d, 1H); 5,99 (d, 1H); 6,34 (d, 1H)

Beispiel 26

(7E,22E)-(1R,3R,24R)-25-Acetyl-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol (**55b**)

a) Man setzt 6,70 g [1R-[1 α (S*),3 α β ,4 α ,7 α]]- α ,7a-Dimethyloctahydro-4-[(triethylsilyl)oxy]-1H-inden-1-acetaldehyd **44** [H.H. Inhoffen et al. *Chem. Ber.* **91**, 780 (1958), *Chem. Ber.* **92**, 1772 (1959), W.G. Dauben et al. *Tetrahedron Lett.* **30**, 677 (1989), Triethylsilyl-Schutzgruppe an C-4-OH] analog 19a) um und erhält 11,6 g [1R-[1 α [R*-(E)],3 α β ,4 α ,7 α]]-1-[4-[7a-Methyloctahydro-4-[(triethylsilyl)oxy]-1H-inden-1-yl]-1-oxo-2-pentenyl]cyclopropancarbonsäure **45** als gelbes Öl.

b) Man setzt 15 g des Rohproduktes **45** analog 19b) um und erhält 11,9 g [1R-[1 α [R*-(E)],3 α β ,4 α ,7 α]]-N,N-Dimethyl-1-[4-[7a-methyloctahydro-4-[(triethylsilyl)oxy]-1H-inden-1-yl]-1-oxo-2-pentenyl]cyclopropancarbonsäureamid **46** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,52 ppm (q, 6H); 0,92 (s, 3H); 0,93 (t, 9H); 2,95 (s, 3H); 3,00 (s, 3H); 4,01 (s, 1H); 6,15 (d, 1H); 6,82 (d, 1H)

c) Man setzt 11,6 g **46** analog 1b) um und erhält 8,7 g [1R-[1 α [R*-(E)],3 α β ,4 α ,7 α]]-N,N-Dimethyl-1-[1-hydroxy-4-[7a-methyloctahydro-4-[(triethylsilyl)oxy]-1H-inden-1-yl]-2-pentenyl]cyclopropancarbonsäureamid **47** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,54 ppm (q, 6H); 0,89 (s, 3H); 0,94 (t, 9H); 2,62 (brd, OH); 3,04 (brs, 6H); 4,02 (s, 1H); 5,27/5,29 (2x dd, 1H); 5,51/5,54 (2x dd, 1H)

d) Man rührt 5,34 g **47** in 70 ml Methylenchlorid mit 3,2 ml Dihydropyran und 187 mg Pyridinium-p-Toluolsulfonat unter Argon bei Raumtemperatur für 3 Tage. Dann wird Natriumchlorid-Lösung zugegeben, mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Solvens befreit. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 4,91 g [1R-[1 α [R*-(E)],3 α β ,4 α ,7 α]]-N,N-Dimethyl-1-[4-[7a-methyloctahydro-4-[(triethylsilyl)oxy]-1H-inden-1-yl]-1-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-2-pentenyl]cyclopropancarbonsäureamid **48** als farbloses Öl erhält.

e) Man behandelt 5,92 g **48** analog 1e) und erhält 2,99 g [1*R*-[1 α [*R**-(*E*)],3 α ,4 α ,7 α]]-N,N-Dimethyl-1-[4-(4-hydroxy-7 α -methyloctahydro-1*H*-inden-1-yl)-1-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]-2-pentenyl]cyclopropan-carbonsäureamid **49** als farbloses Öl.

f) Man löst 2,67g **49** in 130 ml Methylenchlorid, gibt portionsweise 1,87 g Pyridiniumchlorochromat hinzu und rührt 2 h unter Argon bei Raumtemperatur. Anschließend wird mit Diethylether verdünnt, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 2,84 g [1*R*-[1 α [*R**-(*E*)],3 α ,7 α]]-N,N-Dimethyl-1-[4-(7 α -methyloctahydro-4-oxo-1*H*-inden-1-yl)-1-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]-2-pentenyl]cyclopropan-carbonsäureamid **50** als farbloses Öl erhält.

g) Man löst 1,0 g (3*R*-trans)-[2-[3,5-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]cyclohexyliden]ethyl]diphenylphosphinoxid **51** [H.F. DeLuca et al. *Tetrahedron Lett.* **32**, 7663 (1991)] in 10 ml THF und kühlt unter Argon auf -78°C. Nun tropft man 2,1 ml n-Butyllithium-Lösung (2.5 M in Hexan) zu und rührt 5 min nach. Anschließend gibt man 381 mg **50** in 7 ml THF zu und rührt 30 min bei -78°C. Danach quencht man mit Kalium/Natriumtartrat-Lösung, extrahiert mit Essigester, wäscht die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei 648 mg (7*E*,22*E*)-(1*R*,3*R*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-N,N-dimethyl-24 ξ -[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-25-carbonsäureamid **52** als farbloser Schaum verbleiben.

h) Man löst 350 mg **52** in 5 ml THF und tropft bei -78°C unter Argon 0,64 ml Methyllithium-Lösung (1.3 M in Diethylether) zu. Nach 90 min quencht man mit Natriumchlorid-Lösung, extrahiert mit Essigester, wäscht die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei 284 mg (7*E*,22*E*)-(1*R*,3*R*)-25-Acetyl-1,3-bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-24 ξ -[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien **53** als farbloser Schaum verbleiben.

i) Man löst 279 mg **53** in 37 ml Methylenchlorid und behandelt bei -25°C unter Argon mit 0,74 ml Dimethylaluminiumchlorid-Lösung (1 M in Hexan), Man rührt 10 h bei dieser Temperatur und stellt den Ansatz gegebenenfalls über Nacht in den Tiefkühlschrank. Anschließend hydrolysiert man mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung, extrahiert mit Methylenchlorid, wäscht die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat, entfernt das Lösungsmittel und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel mit Essigester/Hexan. Die Trennung der diastereomeren Alkohole (bzgl. C-24) wird an Aluminiumoxid-Platten mit Essigester/Hexan vollzogen. So erhält man 69 mg (7*E*,22*E*)-(1*R*,3*R*,24*S*)-25-Acetyl-1,3-bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-24-ol **54a** neben 36 mg (7*E*,22*E*)-(1*R*,3*R*,24*R*)-25-Acetyl-1,3-bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-24-ol **54b** als farblose Schäume.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂):

54a δ= 0,05 ppm (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,85 (s, 18H); 1,01 (d, 3H); 1,93 (s, 3H); 2,89 (d, OH); 4,07 (m, 2H); 4,16 (t, 1H); 5,34 (dd, 1H); 5,52 (dd, 1H); 5,80 (d, 1H); 6,16 (d, 1H)

54b δ= 0,05 ppm (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,85 (s, 18H); 1,02 (d, 3H); 1,93 (s, 3H); 2,95 (d, OH); 4,06 (m, 3H); 5,33 (dd, 1H); 5,46 (dd, 1H); 5,80 (d, 1H); 6,16 (d, 1H)

j) Man behandelt 36 mg **54b** analog 1e) und erhält nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/Hexan 20 mg **55b** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂/CD₃OD): δ= 0,53 ppm (s, 3H); 1,01 (s, 3H); 1,98 (s, 3H); 3,94 (m, 1H); 4,01 (m, 1H); 4,15 (m, 1H); 5,29 (dd, 1H); 5,47 (dd, 1H); 5,83 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

Beispiel 27

(7*E*,22*E*)-(1*R*,3*R*,24*S*)-25-Acetyl-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol (**55a**)

a) Man behandelt 69 mg **54a** analog 1e) und erhält nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/Hexan 25 mg **55a** als farblosen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{CD}_3\text{OD}$): δ = 0,53 ppm (s, 3H); 0,99 (s, 3H); 1,98 (s, 3H); 3,96 (m, 1H); 4,01 (m, 1H); 4,20 (t, 1H); 5,30 (dd, 1H); 5,50 (dd, 1H); 5,83 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

Beispiel 28

(7*E*,22*E*)-(1*R*,3*R*,24*R*)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol (**58b**)

a) Man behandelt 420 mg **52** analog 21a) und erhält nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/Hexan 250 mg (7*E*,22*E*)-(1*R*,3*R*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-oxopentyl)-24 ξ -[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien **56** als farblosen Schaum.

b) Man behandelt 232 mg **56** analog 26i) und erhält nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/Hexan nebeneinander 64 mg (7*E*,22*E*)-(1*R*,3*R*,24*S*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-oxopentyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-24-ol **57a** neben 42 mg (7*E*,22*E*)-(1*R*,3*R*,24*R*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-oxopentyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-24-ol **57b** als farblose Schäume.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2):

57a δ = 0,04 ppm (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,85 (s, 18H); 0,87 (t, 3H); 1,01 (d, 3H); 3,00 (d, OH); 4,04 (m, 2H); 4,12 (t, 1H); 5,32 (dd, 1H); 5,51 (dd, 1H); 5,81 (d, 1H); 6,15 (d, 1H)

57b δ = 0,04 ppm (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,85 (s, 18H); 0,87 (t, 3H); 1,01 (d, 3H); 3,05 (d, OH); 4,05 (m, 3H); 5,34 (dd, 1H); 5,44 (dd, 1H); 5,81 (d, 1H); 6,15 (d, 1H)

c) Man behandelt 41 mg **57b** analog 1e) und erhält 15 mg **58b** als farblosen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{CD}_3\text{OD}$): δ = 0,52 ppm (s, 3H); 0,89 (t, 3H); 1,00 (d, 3H); 2,27 (t, 2H); 3,95 (m, 1H); 4,03 (m, 1H); 4,17 (t, 1H); 5,31 (dd, 1H); 5,48 (dd, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,22 (d, 1H)

Beispiel 29

(7E,22E)-(1R,3R,24S)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol (**58a**)

Man behandelt 62 mg **57a** analog 1e) und erhält 27 mg **58a** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂/CD₃OD): δ= 0,51 ppm (s, 3H); 0,87 (t, 3H); 0,99 (d, 3H); 2,23 (t, 2H); 3,95 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 4,19 (t, 1H); 5,32 (dd, 1H); 5,50 (dd, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

Beispiel 30

(7E,22E)-(1R,3R,24R)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol (**61b**)

a) Analog 20a) werden 500 mg **52** mit 1-Pentyllithium (aus 1-Iodpentan und t-Butyllithium) umgesetzt, wobei man nach Chromatographie mit Essigester/Hexan 321 mg (7E,22E)-(1R,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-oxohexyl)-24ξ-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien **59** als farblosen Schaum erhält.

b) Man behandelt 213 mg **59** analog 26i) und erhält nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/Hexan nebeneinander 81 mg (7E,22E)-(1R,3R,24S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-oxohexyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-24-ol **60a** neben 42 mg (7E,22E)-(1R,3R,24R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-oxohexyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-24-ol **60b** als farblose Schäume.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂):

60a δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,86 (s, 18H); 0,87 (t, 3H); 1,01 (d, 3H); 2,15 (t, 2H); 3,01 (d, OH); 4,05 (m, 2H); 4,12 (t, 1H); 5,33 (dd, 1H); 5,51 (dd, 1H); 5,81 (d, 1H); 6,15 (d, 1H)

60b δ = 0,04 ppm (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,86 (s, 18H); 0,87 (t, 3H); 1,02 (d, 3H); 2,15 (t, 2H); 3,07 (d, OH); 4,02 (t, 1H); 4,06 (m, 2H); 5,34 (dd, 1H); 5,44 (dd, 1H); 5,81 (d, 1H); 6,15 (d, 1H)

c) Man behandelt 51 mg **60b** analog 1e) und erhält 27 mg **61b** als farblosen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2): δ = 0,54 ppm (s, 3H); 0,87 (t, 3H); 1,02 (d, 3H); 2,16 (t, 2H); 3,11 (d, OH); 3,95 (m, 1H); 4,03 (m, 1H); 4,05 (t, 1H); 5,34 (dd, 1H); 5,46 (dd, 1H); 5,83 (d, 1H); 6,24 (d, 1H)

Beispiel 31

(7*E*,22*E*)-(1*R*,3*R*,24*S*)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol (**61a**)

Man behandelt 63 mg **60a** analog 1e) und erhält 32 mg **61a** als farblosen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2): δ = 0,54 ppm (s, 3H); 0,87 (t, 3H); 1,01 (d, 3H); 2,16 (t, 2H); 3,04 (d, OH); 3,95 (m, 1H); 4,03 (m, 1H); 4,13 (t, 1H); 5,34 (dd, 1H); 5,51 (dd, 1H); 5,83 (d, 1H); 6,24 (d, 1H)

Beispiel 32

(7*E*,22*E*)-(1*R*,3*R*,24*R*)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol (**64b**)

a) Analog 20a) werden 500 mg **52** mit 1-Hexyllithium (aus 1-Iodhexan und t-Butyllithium) umgesetzt, wobei man nach Chromatographie mit Essigester/Hexan 255 mg (7*E*,22*E*)-(1*R*,3*R*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-oxoheptyl)-24 ξ -[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien **62** als farblosen Schaum erhält.

b) Man behandelt 190 mg **62** analog 26i) und erhält nebeneinander nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/Hexan 53 mg (7*E*,22*E*)-(1*R*,3*R*,24*S*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-oxoheptyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-

trien-24-ol **63a** neben 29 mg (7*E*,22*E*)-(1*R*,3*R*,24*R*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-oxoheptyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-24-ol **63b** als farblose Schäume.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂):

63a δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,85 (s, 18H); 0,87 (t, 3H); 1,01 (d, 3H); 2,16 (t, 2H); 3,00 (d, OH); 4,05 (m, 2H); 4,12 (t, 1H); 5,32 (dd, 1H); 5,51 (dd, 1H); 5,81 (d, 1H); 6,14 (d, 1H)

63b δ= 0,03 ppm (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,85 (s, 18H); 0,87 (t, 3H); 1,02 (d, 3H); 2,16 (t, 2H); 3,05 (d, OH); 4,03 (t, 1H); 4,05 (m, 2H); 5,34 (dd, 1H); 5,44 (dd, 1H); 5,81 (d, 1H); 6,14 (d, 1H)

c) Man behandelt 29 mg **63b** analog 1e) und erhält 17 mg **64b** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,53 ppm (s, 3H); 0,88 (t, 3H); 1,03 (d, 3H); 2,17 (t, 2H); 3,12 (d, OH); 3,98 (m, 1H); 4,05 (m, 1H); 4,08 (t, 1H); 5,35 (dd, 1H); 5,48 (dd, 1H); 5,84 (d, 1H); 6,26 (d, 1H)

Beispiel 33

(7*E*,22*E*)-(1*R*,3*R*,24*S*)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol (**64a**)

Man behandelt 52 mg **63a** analog 1e) und erhält 27 mg **64a** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,53 ppm (s, 3H); 0,88 (t, 3H); 1,02 (d, 3H); 2,16 (t, 2H); 3,08 (d, OH); 3,98 (m, 1H); 4,05 (m, 1H); 4,12 (t, 1H); 5,33 (dd, 1H); 5,51 (dd, 1H); 5,84 (d, 1H); 6,27 (d, 1H)

Beispiel 34

(7*E*,22*E*)-(1*R*,3*R*,24*R*)-25-(1-Oxo-octyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol (**67b**)

a) Analog 20a) werden 380 mg **52** mit 1-Heptyllithium (aus 1-Iodheptan und t-Butyllithium) umgesetzt, wobei man nach Chromatographie mit Essigester/Hexan 224 mg (7*E*,22*E*)-(1*R*,3*R*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-oxooctyl)-24ξ-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien **65** als farblosen Schaum erhält.

b) Man behandelt 103 mg **65** analog 26i) und erhält nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/Hexan nebeneinander 28 mg (7*E*,22*E*)-(1*R*,3*R*,24*S*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-oxooctyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-24-ol **66a** neben 24 mg (7*E*,22*E*)-(1*R*,3*R*,24*R*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-oxooctyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-24-ol **66b** als farblose Schäume.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂):

66a δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,85 (s, 18H); 0,86 (t, 3H); 1,00 (d, 3H); 2,17 (t, 2H); 3,01 (d, OH); 4,06 (m, 2H); 4,12 (t, 1H); 5,32 (dd, 1H); 5,51 (dd, 1H); 5,80 (d, 1H); 6,14 (d, 1H)

66b δ= 0,04 ppm (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,85 (s, 18H); 0,86 (t, 3H); 1,02 (d, 3H); 2,15 (t, 2H); 3,05 (d, OH); 4,02 (t, 1H); 4,06 (m, 2H); 5,35 (dd, 1H); 5,45 (dd, 1H); 5,80 (d, 1H); 6,14 (d, 1H)

c) Man behandelt 24 mg **66b** analog 1e) und erhält 10 mg **67b** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ= 0,53 ppm (s, 3H); 0,87 (t, 3H); 1,01 (d, 3H); 2,17 (t, 2H); 3,08 (brs, OH); 3,98 (m, 1H); 4,06 (m, 2H); 5,36 (dd, 1H); 5,48 (dd, 1H); 5,83 (d, 1H); 6,27 (d, 1H)

Beispiel 35

(7*E*,22*E*)-(1*R*,3*R*,24*S*)-25-(1-Oxo-octyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol (**67a**)

Man behandelt 38 mg **66a** analog 1e) und erhält 13 mg **67a** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ = 0,53 ppm (s, 3H); 0,85 (t, 3H); 1,00 (d, 3H); 2,15 (t, 2H); 3,00 (brs, OH); 3,97 (m, 1H); 4,06 (m, 1H); 4,11 (t, 1H); 5,35 (dd, 1H); 5,50 (dd, 1H); 5,83 (d, 1H); 6,26 (d, 1H)

Beispiel 36

(7*E*,22*E*)-(1*R*,3*R*,24*R*)-25-(1-Oxononyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol (**70b**)

a) Analog 20a) werden 375 mg **52** mit 1-Octyllithium (aus 1-Iodooctan und t-Butyllithium) umgesetzt, wobei man nach Chromatographie mit Essigester/Hexan 212 mg (7*E*,22*E*)-(1*R*,3*R*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-oxononyl)-24ξ-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien **68** als farblosen Schaum erhält.

b) Man behandelt 125 mg **68** analog 26i) und erhält nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/Hexan nebeneinander 36 mg (7*E*,22*E*)-(1*R*,3*R*,24*S*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-oxononyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-24-ol **69a** neben 24 mg (7*E*,22*E*)-(1*R*,3*R*,24*R*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-oxononyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-24-ol **69b** als farblose Schäume.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂):

69a δ = 0,05 ppm (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,85 (s, 18H); 0,86 (t, 3H); 1,01 (d, 3H); 2,16 (t, 2H); 3,02 (d, OH); 4,05 (m, 2H); 4,12 (t, 1H); 5,32 (dd, 1H); 5,51 (dd, 1H); 5,80 (d, 1H); 6,14 (d, 1H)

69b δ = 0,05 ppm (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,85 (s, 18H); 0,86 (t, 3H); 1,02 (d, 3H); 2,16 (t, 2H); 3,05 (d, OH); 4,02 (t, 1H); 4,05 (m, 2H); 5,34 (dd, 1H); 5,45 (dd, 1H); 5,80 (d, 1H); 6,14 (d, 1H)

c) Man behandelt 36 mg **69b** analog 1e) und erhält 17 mg **70b** als farblosen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2): δ = 0,54 ppm (s, 3H); 0,87 (t, 3H); 1,02 (d, 3H); 2,16 (t, 2H); 3,08 (brs, OH); 3,98 (m, 1H); 4,05 (m, 2H); 5,35 (dd, 1H); 5,48 (dd, 1H); 5,83 (d, 1H); 6,28 (d, 1H)

Beispiel 37

(7*E*,22*E*)-(1*R*,3*R*,24*S*)-25-(1-Oxononyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol (**70a**)

Man behandelt 24 mg **69a** analog 1e) und erhält 8 mg **70a** als farblosen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2): δ = 0,54 ppm (s, 3H); 0,87 (t, 3H); 1,02 (d, 3H); 2,17 (t, 2H); 3,07 (d, OH); 3,98 (m, 1H); 4,05 (m, 1H); 4,12 (t, 1H); 5,34 (dd, 1H); 5,51 (dd, 1H); 5,83 (d, 1H); 6,28 (d, 1H)

Beispiel 38

(7*E*,22*E*)-(1*R*,3*R*,24*S*)-25-Acetyl-20-methyl-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol (**81a**) und (7*E*,22*E*)-(1*R*,3*R*,24*R*)-25-Acetyl-20-methyl-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol (**81b**)

a) Man legt 1,8 g Natriumhydrid (55% in Mineralöl) in 105 ml THF unter Argon vor und tropft eine Lösung von 10,8 g [1*R*-[1 α (*S**),3 α ,4 α ,7 α]]- α ,7a-Dimethyloctahydro-4-[(triethylsilyl)oxy]-1H-inden-1-acetaldehyd **44** [H.H. Inhoffen et al. *Chem. Ber.* **91**, 780 (1958), *Chem. Ber.* **92**, 1772 (1959), W.G. Dauben et al. *Tetrahedron Lett.* **30**, 677 (1989), Triethylsilylschutzgruppe an C-4-OH] in 45 ml THF zu. Anschließend werden 6,24 ml Iodmethan zugetropft und die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nun

wird die Reaktionsmischung vorsichtig in Eiswasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wäscht man mit Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat, entfernt das Solvens und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel mit Essigester/Hexan, wobei man 7,52 g [1*S*-(1 α ,3 α β ,4 α ,7 α α)]-Octahydro-4-[(triethylsilyl)oxy]- α , α ,7 α -trimethyl-1*H*-inden-1-acetaldehyd 71.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,57 ppm (q, 6H); 0,97 (t, 9H); 0,98 (s, 3H); 1,10 (s, 3H); 1,12 (s, 3H); 4,05 (m, 1H); 9,68 (s, 1H)

b) Man setzt 7,5 g 71 analog 19a) um und erhält 14,6 g [1*R*-[1 α (*E*),3 α β ,4 α ,7 α α]]-1-[4-Methyl-4-[7 α -methyloctahydro-4-[(triethylsilyl)oxy]-1*H*-inden-1-yl]-1-oxo-2-pentenyl]cyclopropan-carbonsäure 72 als gelbliches Öl.

c) Man setzt 12,9 g 72 analog 19b) um und erhält 5,8 g [1*R*-[1 α (*E*),3 α β ,4 α ,7 α α]]-*N,N*-Dimethyl-1-[4-methyl-4-[7 α -methyloctahydro-4-[(triethylsilyl)oxy]-1*H*-inden-1-yl]-1-oxo-2-pentenyl]cyclopropan-carbonsäureamid 73 als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,54 ppm (q, 6H); 0,92 (t, 9H); 0,93 (s, 3H); 1,03 (s, 3H); 1,10 (s, 3H); 2,94 (s, 3H); 2,99 (s, 3H); 4,01 (m, 1H); 6,15 (d, 1H); 7,22 (d, 1H)

d) Man setzt 1,02 g 73 analog 1b) um und erhält 743 mg [1*R*-[1 α (*E*),3 α β ,4 α ,7 α α]]-*N,N*-Dimethyl-1-[1-hydroxy-4-methyl-4-[7 α -methyloctahydro-4-[(triethylsilyl)oxy]-1*H*-inden-1-yl]-2-pentenyl]cyclopropan-carbonsäureamid 74 als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,54 ppm (q, 6H); 0,92 (t, 9H); 0,94 (s, 3H); 1,00/1,01 (2x s, 3H); 1,05, 1,06 (2x s, 3H); 3,03 (br s, 3H); 4,00 (m, 1H); 4,05 (m, 1H); 5,22 (d, 1H); 5,89 (d, 1H)

e) Man behandelt 1,01 g 74 in Analogie zu 26d) und erhält 938 mg [1*R*-[1 α (*E*),3 α β ,4 α ,7 α α]]-*N,N*-Dimethyl-1-[4-methyl-4-[7 α -methyloctahydro-4-[(triethylsilyl)oxy]-1*H*-inden-1-yl]-1-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]-2-pentenyl]cyclopropan-carbonsäureamid 75 als farbloses Öl.

f) Man behandelt 1,64 g 75 in Analogie zu 1e) und erhält 1,08 g [1*R*-[1 α (*E*),3 α β ,4 α ,7 α α]]-*N,N*-Dimethyl-1-[4-(4-hydroxy-7 α -methyloctahydro-1*H*-inden-1-yl)-4-methyl-1-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]-2-pentenyl]cyclopropan-carbonsäureamid 76 als farbloses Öl.

g) 1,07 g **76** werden analog 26f) behandelt, wobei man 920 mg [1*R*-[1 α (*E*),3 α β ,7 α]]-*N,N*-Dimethyl-1-[4-methyl-4-(7*a*-methyloctahydro-4-oxo-1*H*-inden-1-yl)-1-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]-2-pentenyl]cyclopropan-carbonsäureamid **77** als farblosen Schaum erhält.

h) Analog 26g) setzt man 583 mg **77** mit 1,5 g (3*R*-trans)-[2-[3,5-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]cyclohexyliden]ethyl]diphenylphosphinoxid **51** um und erhält nach chromatographischer Aufreinigung an Kieselgel mit Hexan/Essigester 1,02 g (7*E*,22*E*)-(1*R*,3*R*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-24 ξ -[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]-*N,N*-20-trimethyl-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-25-carbonsäureamid **78** als farblosen Schaum.

g) Man setzt 254 mg **78** analog 26h) mit Methyllithium um und erhält 136 mg (7*E*,22*E*)-(1*R*,3*R*)-25-Acetyl-1,3-bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-20-methyl-24 ξ -[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien **79** als farblosen Schaum.

h) Man behandelt 135 mg **79** analog 26i) und erhält 51 mg (7*E*,22*E*)-(1*R*,3*R*)-25-Acetyl-1,3-bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-20-methyl-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-24-ol **80** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,05 ppm (s, 12H); 0,54 (s, 3H); 0,87 (s, 18H); 1,01/1,02 (2x s, 3H); 1,07/1,08 (2x s, 3H); 1,96/1,97 (2x s, 3H); 3,11/3,15 (m, OH); 4,08 (m, 3H); 5,32/5,34 (2x dd, 1H); 5,78 (d, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,15 (d, 1H)

i) Man behandelt 50 mg **80** analog 1e) und erhält nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/Hexan sowie Diastereomerentrennung über HPLC an chiraler Phase mit Hexan/Isopropanol/Ethanol nacheinander 4 mg **81b** und 5 mg **81a** als farblose Schäume.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂):

81b δ = 0,55 ppm (s, 3H); 1,02 (s, 3H); 1,08 (s, 3H); 1,95 (s, 3H); 3,98 (m, 1H); 4,07 (m, 1H); 4,08 (d, 1H); 5,31 (dd, 1H); 5,80 (d, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,28 (d, 1H)

81a δ = 0,55 ppm (s, 3H); 1,01 (s, 3H); 1,08 (s, 3H); 1,96 (s, 3H); 2,94 (brs, OH); 3,99 (m, 1H); 4,08 (m, 1H); 4,12 (d, 1H); 5,31 (dd, 1H); 5,82 (d, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,28 (d, 1H)

Beispiel 39

(7E,22E)-(1R,3R,24S)-20-Methyl-25-(1-oxopentyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol (**84a**) und (7E,22E)-(1R,3R,24R)-20-Methyl-25-(1-oxopentyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol (**84b**)

a) Man setzt 250 mg **78** analog 21a) um und erhält nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/Hexan 200 mg (7E,22E)-(1R,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-20-methyl-25-(1-oxopentyl)-24ξ-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien **82** als farblosen Schaum.

b) Man behandelt 195 mg **82** analog 26i) und erhält 89 mg (7E,22E)-(1R,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-20-methyl-25-(1-oxopentyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-24-ol **83** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ=0,06 ppm (s, 12H); 0,55 (s, 3H); 0,88 (s, 18H); 0,90 (t, 3H); 1,01/1,02 (2x s, 3H); 1,07/1,08 (2x s, 3H); 2,14/2,15 (2x t, 2H); 3,23/3,29 (2x d, OH); 4,08 (m, 3H); 5,33/5,34 (2x dd, 1H); 5,79 (d, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,16 (d, 1H)

c) Man behandelt 85 mg **83** analog 1e) und erhält nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/Hexan sowie Diastereomerentrennung über HPLC an chiraler Phase mit Hexan/Isopropanol/Ethanol nacheinander 12 mg **84b** und 16 mg **84a** als farblose Schäume.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂):

84b δ= 0,55 ppm (s, 3H); 0,91 (t, 3H); 1,03 (s, 3H); 1,09 (s, 3H); 2,20 (t, 2H); 3,09 (d, OH); 4,00 (m, 1H); 4,07 (m, 2H); 5,31 (dd, 1H); 5,82 (d, 1H); 5,83 (d, 1H); 6,28 (d, 1H)

84a δ= 0,55 ppm (s, 3H); 0,91 (t, 3H); 1,02 (s, 3H); 1,10 (s, 3H); 2,20 (t, 2H); 3,09 (d, OH); 4,00 (m, 1H); 4,08 (m, 1H); 4,10 (m, 1H); 5,31 (dd, 1H); 5,82 (d, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,28 (d, 1H)

Beispiel 40

(7E,22E)-(1R,3R,24S)-20-Methyl-25-(1-oxohexyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol (**87a**) und (7E,22E)-(1R,3R,24R)-20-Methyl-25-(1-oxohexyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol (**87b**)

a) Man setzt 250 mg **78** analog 20a) mit 1-Pentyllithium (aus 1-Iodpentan und t-Butyllithium) um und erhält nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/Hexan 192 mg (7E,22E)-(1R,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-20-methyl-25-(1-oxohexyl)-24ξ-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien **85** als farblosen Schaum.

b) Man behandelt 187 mg **85** analog 26i) und erhält 91 mg (7E,22E)-(1R,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-20-methyl-25-(1-oxohexyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-24-ol **86** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,06 ppm (s, 12H); 0,55 (s, 3H); 0,88 (s, 18H); 0,89 (t, 3H); 1,01/1,02 (2x s, 3H); 1,07/1,08 (2x s, 3H); 2,14/2,15 (2x t, 2H); 3,25/3,30 (2x d, OH); 4,08 (m, 3H); 5,34/5,35 (2x dd, 1H); 5,79 (d, 1H); 5,80 (d, 1H); 6,17 (d, 1H)

c) Man behandelt 91 mg **86** analog 1e) und erhält nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/Hexan sowie Diastereomerentrennung über HPLC an chiraler Phase mit Hexan/Isopropanol/Ethanol nacheinander 12 mg **87b** und 13 mg **87a** als farblose Schäume.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂):

87b δ= 0,53 ppm (s, 3H); 0,87 (t, 3H); 1,01 (s, 3H); 1,07 (s, 3H); 2,17 (t, 2H); 3,12 (d, OH); 3,97 (m, 1H); 4,03 (m, 2H); 5,30 (dd, 1H); 5,78 (d, 1H); 5,80 (d, 1H); 6,26 (d, 1H)

87a δ= 0,53 ppm (s, 3H); 0,87 (t, 3H); 0,99 (s, 3H); 1,06 (s, 3H); 2,16 (t, 2H); 3,07 (d, OH); 3,96 (m, 1H); 4,07 (m, 2H); 5,30 (dd, 1H); 5,79 (d, 1H); 5,80 (d, 1H); 6,26 (d, 1H)

Beispiel 41

(7*E*,22*E*)-(1*R*,3*R*,24*S*)-20-Methyl-25-(1-oxoheptyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol (**90a**) und (7*E*,22*E*)-(1*R*,3*R*,24*R*)-20-Methyl-25-(1-oxoheptyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol (**90b**)

a) Man setzt 250 mg **78** analog 20a) mit 1-Hexyllithium (aus 1-Iodhexan und t-Butyllithium) um und erhält nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/Hexan 174 mg (7*E*,22*E*)-(1*R*,3*R*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-20-methyl-25-(1-oxoheptyl)-24ξ-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien **88** als farblosen Schaum.

b) Man behandelt 169 mg **88** analog 26i) und erhält 68 mg (7*E*,22*E*)-(1*R*,3*R*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-20-methyl-25-(1-oxoheptyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-24-ol **89** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,06 ppm (s, 12H); 0,56 (s, 3H); 0,88 (s, 18H); 0,89 (t, 3H); 1,01/1,02 (2x s, 3H); 1,07/1,08 (2x s, 3H); 2,14/2,15 (2x t, 2H); 3,25/3,30 (2x d, OH); 4,08 (m, 3H); 5,33/5,34 (2x dd, 1H); 5,79 (d, 1H); 5,81 (d, 1H); 6,17 (d, 1H)

c) Man behandelt 66 mg **89** analog 1e) und erhält nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/Hexan sowie Diastereomerentrennung über HPLC an chiraler Phase mit Hexan/Isopropanol/Ethanol nacheinander 8 mg **90b** und 11 mg **90a** als farblose Schäume.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂):

90b δ = 0,54 ppm (s, 3H); 0,88 (t, 3H); 1,01 (s, 3H); 1,07 (s, 3H); 2,17 (t, 2H); 3,11 (brs, OH); 3,97 (m, 1H); 4,04 (m, 2H); 5,30 (dd, 1H); 5,78 (d, 1H); 5,80 (d, 1H); 6,26 (d, 1H)

90a δ = 0,54 ppm (s, 3H); 0,88 (t, 3H); 1,02 (s, 3H); 1,08 (s, 3H); 2,17 (t, 2H); 3,06 (d, OH); 3,97 (m, 1H); 4,05 (m, 1H); 4,06 (m, 1H); 5,30 (dd, 1H); 5,79 (d, 1H); 5,80 (d, 1H); 6,26 (d, 1H)

Beispiel 42

(7E,22E)-(1R,3R,24S)-20-Methyl-25-(1-oxooctyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol (**93a**) und (7E,22E)-(1R,3R,24R)-20-Methyl-25-(1-oxooctyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol (**93b**)

a) Man setzt 250 mg **78** analog 20a) mit 1-Heptyllithium (aus 1-Iodheptan und t-Butyllithium) um und erhält nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/Hexan 191 mg (7E,22E)-(1R,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-20-methyl-25-(1-oxooctyl)-24ξ-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien **91** als farblosen Schaum.

b) Man behandelt 186 mg **91** analog 26i) und erhält 67 mg (7E,22E)-(1R,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-20-methyl-25-(1-oxooctyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-24-ol **92** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,06 ppm (s, 12H); 0,55 (s, 3H); 0,88 (s, 18H); 0,89 (t, 3H); 1,01/1,02 (2x s, 3H); 1,07/1,08 (2x s, 3H); 2,14/2,15 (2x t, 2H); 3,25/3,30 (2x d, OH); 4,08 (m, 3H); 5,34/5,35 (2x dd, 1H); 5,80 (d, 1H); 5,80 (d, 1H); 6,16 (d, 1H)

c) Man behandelt 65 mg **92** analog 1e) und erhält nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/Hexan sowie Diastereomerentrennung über HPLC an chiraler Phase mit Hexan/Isopropanol/Ethanol nacheinander 6 mg **93b** und 8 mg **93a** als farblose Schäume.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂):

93b δ= 0,54 ppm (s, 3H); 0,88 (t, 3H); 1,02 (s, 3H); 1,06 (s, 3H); 2,17 (t, 2H); 3,11 (brs, OH); 3,98 (m, 1H); 4,03 (m, 2H); 5,30 (dd, 1H); 5,79 (d, 1H); 5,80 (d, 1H); 6,26 (d, 1H)

93a δ= 0,54 ppm (s, 3H); 0,88 (t, 3H); 1,01 (s, 3H); 1,07 (s, 3H); 2,17 (t, 2H); 3,07 (d, OH); 3,97 (m, 1H); 4,08 (m, 2H); 5,30 (dd, 1H); 5,80 (d, 1H); 5,80 (d, 1H); 6,26 (d, 1H)

Beispiel 43

(5Z,7E,22E)-[1S,3R,25(S)]-1,3-Dihydroxy-25-(1-hydroxy-2,2,3,3,4,4,5,5,5-nonafluorpentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-on (**106a**) und (5Z,7E,22E)-[1S,3R,25(R)]-1,3-Dihydroxy-25-(1-hydroxy-2,2,3,3,4,4,5,5,5-nonafluorpentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-on (**106b**)

a) Man löst 18,7 g 1-(1-Oxoethyl)cyclopropancarbonsäuremethylester **94** [D.F. Taber et al. *J. Org. Chem.* **57**, 436 (1992)] in 500 ml Benzol, fügt 30 ml Ethylenglykol und 500 mg p-Toluolsulfonsäure hinzu und erhitzt unter Argon am Wasserabscheider für 12 h zum Sieden. Nach dem Abkühlen wird die organische Phase mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Solvens entfernt. Der Rückstand wird im Vakuum destilliert, wobei 18,6 g 1-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropancarbonsäuremethylester **95** als farbloses Öl anfallen (Sdp.: 90°C, 1 mbar).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,02 ppm (m, 2H); 1,16 (m, 2H); 1,61 (s, 3H); 3,69 (s, 3H); 3,92 (m, 4H)

b) Man löst 24 g **95** in 700 ml Toluol, kühlt unter Argon auf 0°C und tropft dann 620 ml DIBAH-Lösung (1.2 M in Toluol) zu. Man rührt 2 h bei dieser Temperatur und gibt dann 15 ml Isopropanol und 150 ml Wasser zu und läßt über Nacht nachrühren. Anschließend wird filtriert, gründlich mit Toluol nachgewaschen, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Solvens entfernt. Das Produkt 1-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropanmethanol **96** (gelbliches Öl) wird direkt weiter umgesetzt.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,47 ppm (m, 2H); 0,72 (m, 2H); 1,41 (s, 3H); 2,92 (t, OH); 3,53 (d, 2H); 3,97 (m, 4H)

c) Man löst 10 g **96** in 500 ml Methylenchlorid und fügt 3,7 g Natriumacetat (wasserfrei) sowie 19,3 g Pyridiniumchlorochromat hinzu. Unter Argon wird nun 2 h gerührt. Man verdünnt mit 1 l Diethylether und filtriert anschließend über Celite. Einengen des Lösungsmittels gefolgt von chromatographischer Reinigung über Kieselgel mit Essigester/Hexan ergibt 8,1 g 1-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)cyclopropancarbaldehyd **97** als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,16 ppm (m, 4H); 1,57 (s, 3H); 3,97 (m, 4H); 9,49 (s, 1H)

d) Man legt 1,2 g 97 und 3,92 ml Perfluorbutyliodid in 40 ml Diethylether unter Argon vor und tropft bei -78°C Methyllithium/Lithiumbromid-Komplex (1.5 M in Diethylether) zu. Nach 30 min wird mit Natriumchlorid-Lösung gequenchet und mit Essigester verdünnt. Extraktion mit Essigester, Waschen der vereinigten organischen Phasen mit Natriumchlorid-Lösung, Trocknen über Natriumsulfat, Entfernen des Solvens und Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/Hexan ergibt 2,1 g 1-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-α-(1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutyl)cyclopropanmethanol 98 als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,80 ppm (m, 1H); 0,97 (m, 1H); 1,22 (m, 2H); 1,38 (s, 3H); 3,80 (d, 1H); 3,98 (s, 4H)

e) Man löst 3,2 g 98 in 50 ml Methylenchlorid/Methanol 1:1 und fügt 750 mg p-Toluolsulfonsäure hinzu. Es wird unter Argon 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt Natriumchlorid-Lösung zu, extrahiert mit Methylenchlorid, wäscht die organische Phase mit Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Essigester/Hexan chromatographiert, wobei man 2,7 g 1-[1-(1-Hydroxy-2,2,3,3,4,4,5,5,5-nonafluorpentyl)cyclopropyl]ethanon 99 als farbloses Öl erhält.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,24 ppm (m, 2H); 1,57 (m, 2H); 1,95 (s, 3H); 3,80 (ddd, 1H); 5,01 (d, OH)

f) Man löst 7,5 g (5*E*,7*E*)-(1*S*,3*R*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-9,10-secopregna-5,7,10(19)-trien-20-carbaldehyd 100 [M. J. Calverley *Tetrahedron* **43**, 4609 (1987)] in 200 ml Toluol, fügt 2 g Anthracen und 0,5 ml Triethylamin zu und bestrahlt unter Stickstoffdurchleitung in einer Pyrex-Apparatur mit einer Quecksilberhochdrucklampe für 30 min. Anschließend filtriert man, engt ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel mit Essigester/Hexan, wobei man 7,1 g (5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-9,10-secopregna-5,7,10(19)-trien-20-carbaldehyd 101 als farblosen Schaum erhält.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,05 ppm (m, 12H); 0,55 (s, 3H); 0,88 (s, 18H); 1,11 (d, 3H); 2,37 (m, 1H); 4,18 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,84 (brs, 1H); 5,17 (brs, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,22 (1H); 9,58 (d, 1H)

g) Man stellt aus 5,0 ml Diisopropylamin und 12 ml n-Butyllithium-Lösung (2.5 M in Hexan) in 60 ml THF unter Argon Lithiumdiisopropylamid her und tropft 4 g 99 in 10 ml THF zu. Nach 30 min bei dieser Temperatur werden 3,5 g 101 in 5 ml THF zugetropft und 2 h weitergerührt. Man quencht mit Natriumchlorid-Lösung, extrahiert mit Essigester, wäscht die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Solvens. Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/Hexan ergibt 2,9 g (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-22-hydroxy-25-(1-hydroxy-2,2,3,3,4,4,5,5,5-nona-fluoropentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on 102 als farblosen Schaum.

h) Man rührt eine Mischung aus 1,3 g 102, 3,8 ml Triethylamin, 2,1 ml Acetanhydrid und einer Spatelspitze DMAP in 50 ml Methylenchlorid für 2 h unter Argon bei Raumtemperatur. Danach wird gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben und 30 min nachgerührt. Extraktion mit Essigester, Waschen der organischen Phase mit Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung, Trocknen über Natriumsulfat, Einengen und Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/Hexan liefern 850 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-22-(Acetyloxy)-25-[1-(acetyloxy)-2,2,3,3,4,4,5,5,5-nonafluoropentyl]-1,3-bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-24-on 103.

i) 850 mg 103 werden in 5 ml Toluol gelöst und mit 8 ml Diazabicycloundecan (DBU) versetzt. Man rührt 1 h bei 40°C, verdünnt dann mit Essigester und wäscht die organische Phase mit verdünnter Salzsäure sowie Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung. Trocknen über Natriumsulfat, Einengen und Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/Hexan liefern 460 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-25-[1-(Acetyloxy)-2,2,3,3,4,4,5,5,5-nonafluoropentyl]-1,3-bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-on 104.

j) Man löst 110 mg **104** in 5 ml Methanol, gibt 83 mg Kaliumcarbonat zu und rührt 1 h bei Raumtemperatur unter Argon. Anschließend gibt man Natriumchlorid-Lösung zu, extrahiert mit Essigester, wäscht mit Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat, engt ein und chromatographiert an Kieselgel mit Essigester/Hexan, wobei 39 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-hydroxy-2,2,3,3,4,4,5,5,5-nonafluoropentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-on **105** als farbloser Schaum anfallen.

k) Man rührt eine Mischung aus 35 mg **105** und 350 mg Dowex-Ionentauscher (sauer, vorbehandelt mit Salzsäure und Methanol) in 10 ml Methylenchlorid/Methanol (1:9) unter Argon über Nacht. Man filtriert, wäscht gründlich mit Essigester nach, wäscht dann die organische Phase mit Natriumhydrogencarbonat- sowie Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat, engt ein und chromatographiert an Kieselgel mit Essigester/Hexan, wobei man nacheinander 12 mg **106a** und 9 mg **106b** als farblose Schäume erhält.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂):

106a δ = 0,58 ppm (s, 3H); 1,08 (d, 3H); 3,63 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,97 (s, 1H); 5,19 (d, OH); 5,30 (m, 1H); 5,83 (d, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,37 (1H); 6,92 (dd, 1H)

106b δ = 0,50 ppm (s, 3H); 0,99 (d, 3H); 3,63 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,97 (s, 1H); 5,18 (d, OH); 5,30 (m, 1H); 5,89 (d, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,37 (1H); 6,97 (dd, 1H)

Beispiel 44

(5Z,7E,22E)-(3S,24R)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-3,24-diol (**113b**)

a) Man unterzieht 5 g (5E,7E)-(3S)-3-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-9,10-secopregna-5,7,10(19)-trien-20-carbaldehyd **107** [Darstellung siehe M. J. Calverley *Tetrahedron* **43**, 4609 (1987), Verzicht auf die Stufen zur 1α-Funktionalisierung] der in 43f) beschriebenen Prozedur und erhält nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/Hexan 4,2 g (5Z,7E)-(3S)-3-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-9,10-secopregna-5,7,10(19)-trien-20-carbaldehyd **108** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,08 ppm (s, 6H); 0,60 (s, 3H); 0,89 (d, 9H); 1,14 (d, 3H); 3,83 (m, 1H); 4,78 (s, 1H); 5,01 (s, 1H); 6,03 (d, 1H); 6,18 (d, 1H); 9,59 (s, 1H)

b) Analog 19a) werden 4,2 g **108** umgesetzt, wobei man 5,3 g des Rohproduktes (5*Z*,7*E*,22*E*)-(3*S*)-3-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-24-oxo-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-carbonsäure **109** als gelbliches Öl erhält.

c) Analog 19b) setzt man 2,5 g **109** um und erhält nach Chromatographie mit Essigester/Hexan an Kieselgel 1,5 g (5*Z*,7*E*,22*E*)-(3*S*)-*N,N*-Dimethyl-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-24-oxo-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-carbonsäureamid **110** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,06 ppm (s, 6H); 0,55 (s, 3H); 0,87 (d, 9H); 1,07 (d, 3H); 2,94 (s, 3H); 2,99 (s, 3H); 3,80 (m, 1H); 4,75 (s, 1H); 4,99 (s, 1H); 5,98 (d, 1H); 6,13 (d, 1H); 6,18 (d, 1H); 6,84 (dd, 1H)

d) Man setzt 3,16 g **110** analog 1b) um und erhält nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/Hexan 2,06 g (5*Z*,7*E*,22*E*)-(3*S*)-*N,N*-Dimethyl-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-24-hydroxy-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-carbonsäureamid **111** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,05 ppm (s, 6H); 0,53 (s, 3H); 0,88 (d, 9H); 1,02 (d, 3H); 3,04 (brs, 6H); 3,80 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); 4,77 (s, 1H); 5,00 (s, 1H); 5,30/5,32 (2x dd, 1H); 5,55/5,57 (2x dd, 1H); 5,99 (d, 1H); 6,14 (d, 1H)

e) Man setzt 200 mg **111** analog 21a) mit *n*-Butyllithium um und erhält nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/Hexan 132 mg des Diastereomerengemisches bezüglich C-24, das durch mehrmalige Chromatographie an Aluminiumoxid-Platten mit Essigester/Hexan in 60 mg (5*Z*,7*E*,22*E*)-(3*S*,24*S*)-3-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-oxopentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **112a** sowie 42 mg (5*Z*,7*E*,22*E*)-(3*S*,24*R*)-3-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-25-(1-oxopentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol **112b** aufgetrennt wird.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2):

112a $\delta = 0,04$ ppm (s, 6H); 0,52 (s, 3H); 0,85 (d, 9H); 0,86 (t, 3H); 1,00 (d, 3H); 2,15 (t, 2H); 3,20 (d, OH); 3,81 (m, 1H); 4,10 (t, 1H); 4,72 (s, 1H); 4,99 (s, 1H); 5,30 (dd, 1H); 5,50 (dd, 1H); 5,98 (d, 1H); 6,14 (d, 1H)

112b $\delta = 0,04$ ppm (s, 6H); 0,52 (s, 3H); 0,85 (d, 9H); 0,86 (t, 3H); 1,01 (d, 3H); 2,14 (t, 2H); 3,04 (d, OH); 3,81 (m, 1H); 4,03 (t, 1H); 4,72 (s, 1H); 4,99 (s, 1H); 5,33 (dd, 1H); 5,44 (dd, 1H); 5,98 (d, 1H); 6,14 (d, 1H)

f) Man behandelt 42 mg **112b** analog 1e) und erhält nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/Hexan 18 mg **113b**.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 0,53$ ppm (s, 3H); 0,88 (t, 3H); 2,18 (t, 2H); 3,10 (brs, OH); 3,88 (m, 1H); 4,05 (m, 1H); 4,79 (s, 1H); 5,03 (s, 1H); 5,34 (dd, 1H); 5,48 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,22 (d, 1H)

Beispiel 45

(5Z,7E,22E)-(3S,24S)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-3,24-diol (**113a**)

Man behandelt 60 mg **112a** analog 1e) und erhält nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/Hexan 22 mg **113a**.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 0,54$ ppm (s, 3H); 0,88 (t, 3H); 2,18 (t, 2H); 3,05 (d, OH); 3,88 (m, 1H); 4,13 (m, 1H); 4,78 (s, 1H); 5,03 (s, 1H); 5,33 (dd, 1H); 5,52 (dd, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,22 (d, 1H)

Beispiel 46

[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-[3-(1,1-Dimethylethoxy)-3-oxo-1-propenyl]-24-methoxy-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol (**114a**) und
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-[3-(1,1-Dimethylethoxy)-3-oxo-1-propenyl]-24-methoxy-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3-diol (**114b**)

Man löst 260 mg **25b** (siehe 16a) in 20 ml Methylenchlorid/Methanol (1:9), gibt 2 g Dowex-WX8-Ionentauscher (sauer) hinzu und rührt unter Argon bei Raumtemperatur für 3 Tage. Anschließend wird filtriert, eingengt und an Kieselgel mit Essigester/Hexan chromatographiert. Der Rückstand wird via HPLC an chiraler Phase mit Hexan/Isopropanol/Ethanol aufgetrennt, wobei 6 mg **114a** neben 5 mg **114b** als farblose Schäume anfielen.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

114a: δ = 0,57 ppm (s, 3H); 1,05 (d, 3H); 1,47 (s, 9H); 3,30 (s, 3H); 3,40 (d, 1H); 4,22 (m, 1H); 4,43 (m, 1H); 5,00 (s, 1H); 5,23 (dd, 1H); 5,32 (s, 1H); 5,52 (dd, 1H); 5,68 (d, 1H); 6,02 (d, 1H); 6,38 (d, 1H); 6,79 (d, 1H)

114b: δ = 0,57 ppm (s, 3H); 1,07 (d, 3H); 1,48 (s, 9H); 3,28 (s, 3H); 3,38 (d, 1H); 4,23 (m, 1H); 4,44 (m, 1H); 5,00 (s, 1H); 5,23 (dd, 1H); 5,32 (s, 1H); 5,51 (dd, 1H); 5,68 (d, 1H); 6,02 (d, 1H); 6,38 (d, 1H); 6,79 (d, 1H)

Beispiel 47

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Hydroxymethyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol (**115b**)

Man behandelt 100 mg **21b** (siehe 14b) analog 1e) und erhält nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/Hexan 36 mg **115b** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,57 ppm (s, 3H); 1,06 (d, 3H); 3,32 (dd, 1H); 3,84 (br s, OH); 3,88 (dd, 1H); 4,23 (m, 1H); 4,43 (m, 1H); 5,00 (s, 1H); 5,32 (s, 1H); 5,47 (dd, 1H); 5,57 (dd, 1H); 6,02 (d, 1H); 6,38 (d, 1H);

Beispiel 48

[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(3-Oxo-1-heptenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol (**117b**)

a) Man setzt 70 mg des Aldehydes **22b** analog 14d) mit (2-Oxohexyl)-phosphonsäuredimethylester [P. Mathey *Tetrahedron* **34**, 649 (1978)] und Natriumhydrid um und erhält nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/Hexan 59 mg [5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(3-Oxo-1-heptenyl)-1,3,24-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen **116b** als farblosen Schaum.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,06 ppm (s, 18H); 0,55 (s, 3H); 0,90 (s, 27H); 0,92 (t, 3H); 1,05 (d, 3H); 2,50 (t, 2H); 3,85 (d, 1H); 4,20 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,88 (s, 1H); 5,18 (s, 1H); 5,33 (dd, 1H); 5,47 (dd, 1H); 5,97 (d, 1H); 6,02 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 6,93 (d, 1H)

b) Man behandelt 45 mg **116b** analog 1e) und erhält nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/Hexan 12 mg **117b**.

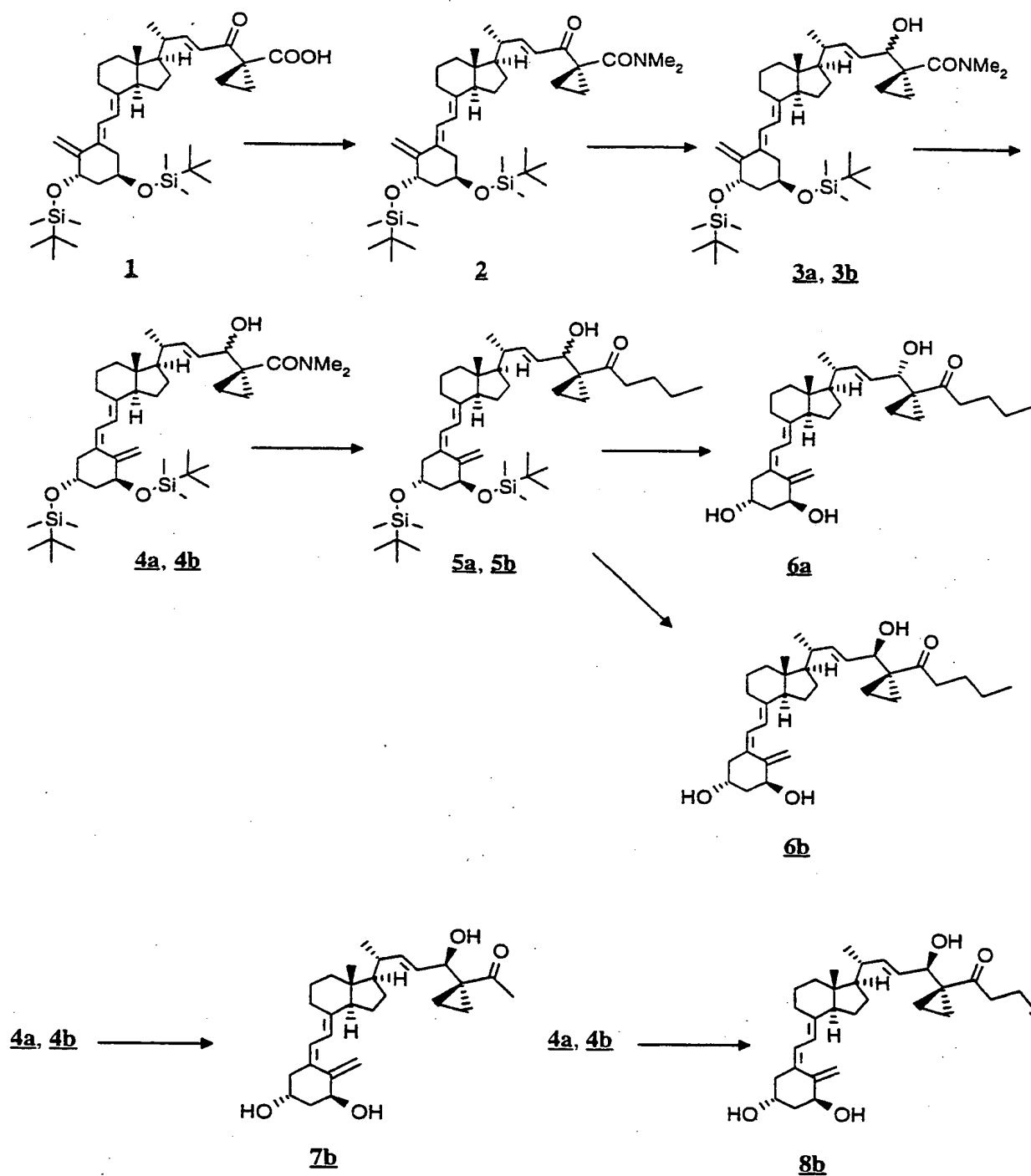
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ=0,58 ppm (s, 3H); 0,92 (t, 3H); 1,07 (d, 3H); 2,50 (t, 2H); 3,94 (d, 1H); 4,23 (m, 1H); 4,43 (m, 1H); 5,00 (brs, 1H); 5,22 (brs, 1H); 5,42 (dd, 1H); 5,60 (dd, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,08 (d, 1H); 6,38 (d, 1H); 6,89 (d, 1H)

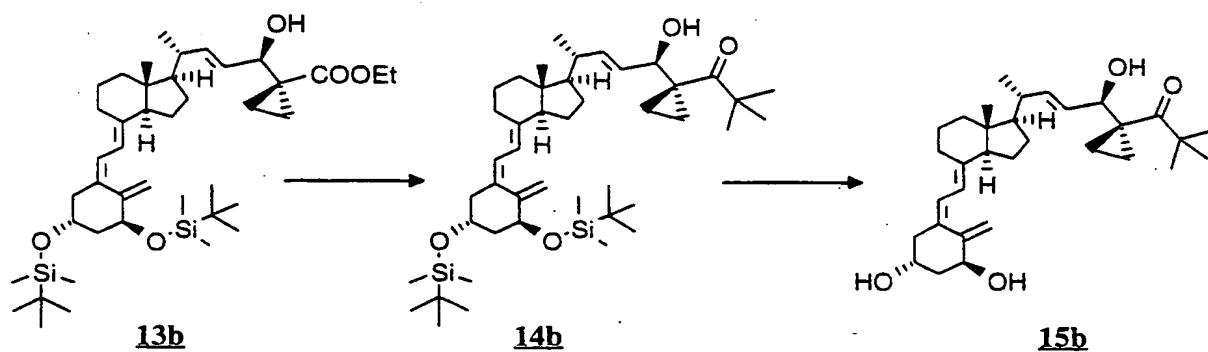
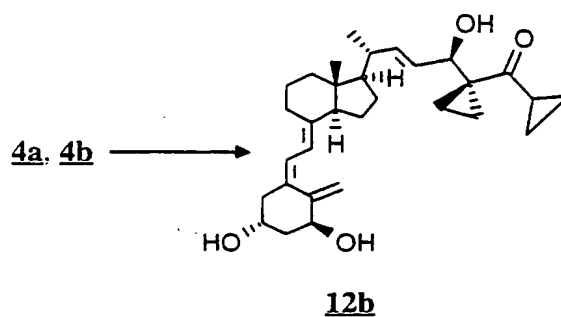
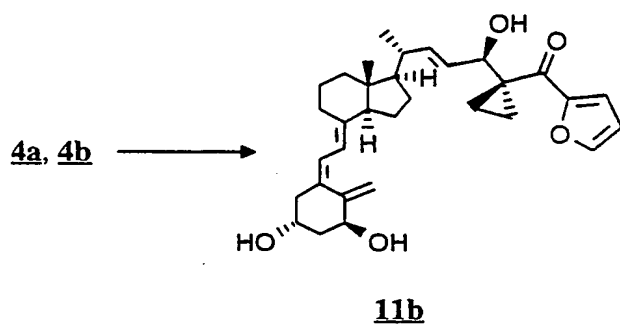
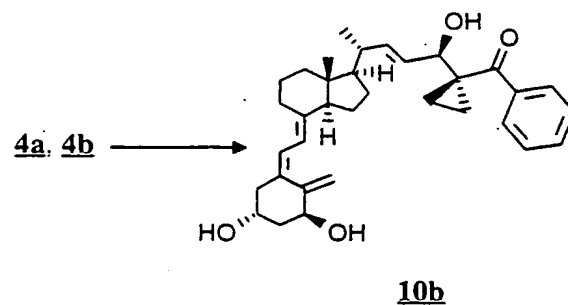
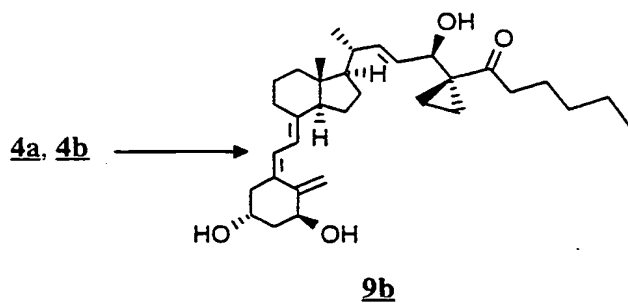
Beispiel 49

[5Z,7E,22E,25(E,E)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxo-2,4-hexadienyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol (**118b**)

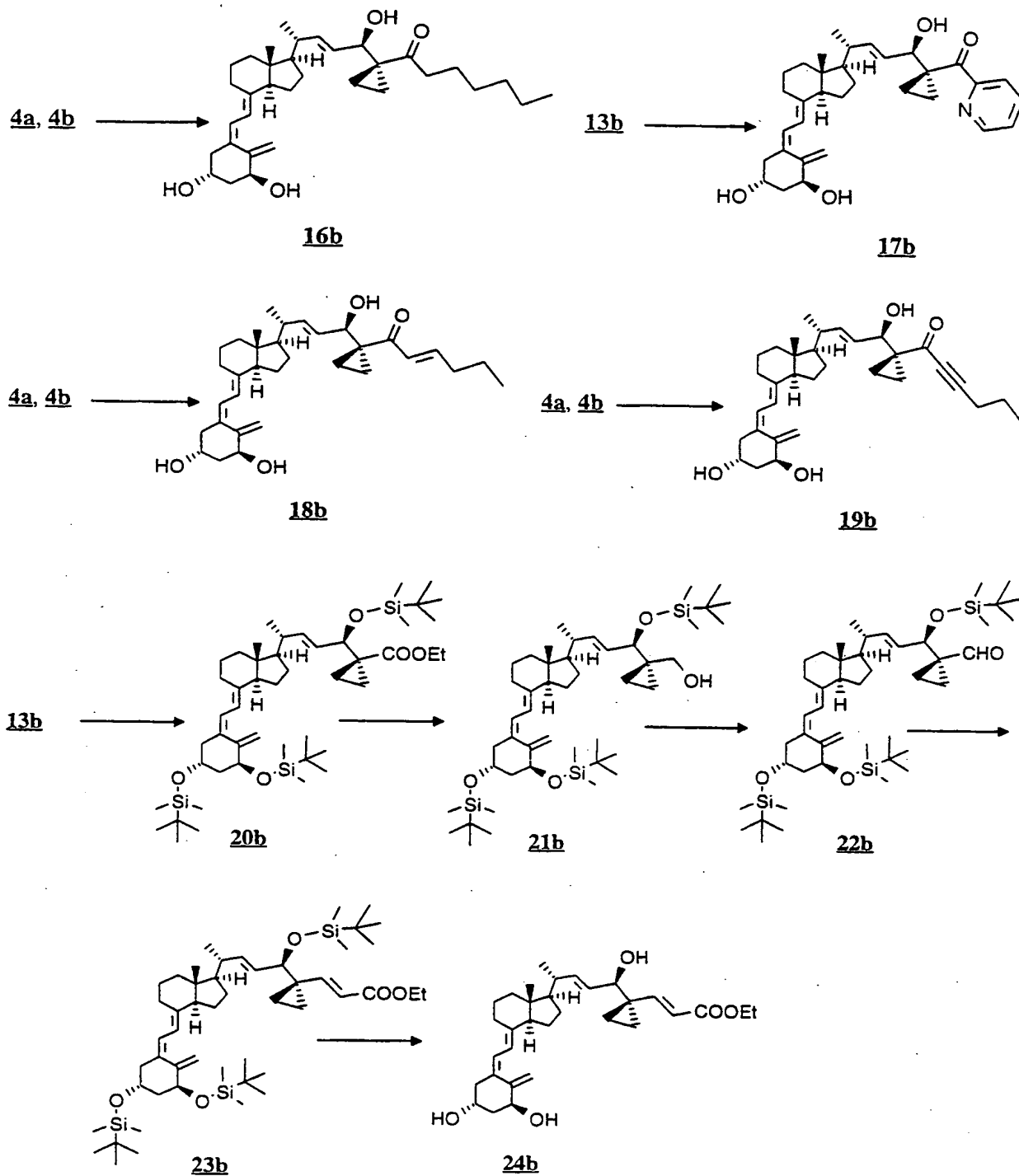
5,94 ml n-Butyllithium (1.6 M in Hexan) werden bei 0°C zu 1,46 ml Diisopropylamin in 67 ml THF unter Stickstoff getropft. Nach 15 min wird die Reaktionsmischung auf -78°C gekühlt und es werden 540 mg **7b** (siehe 3) in 2,2 ml THF zugetropft. Nach Erwärmung auf 0°C rührt man die Reaktionsmischung in gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung ein, extrahiert mit Essigester, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und engt ein. Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/Hexan liefert 65 mg **118b** als farblosen Schaum.

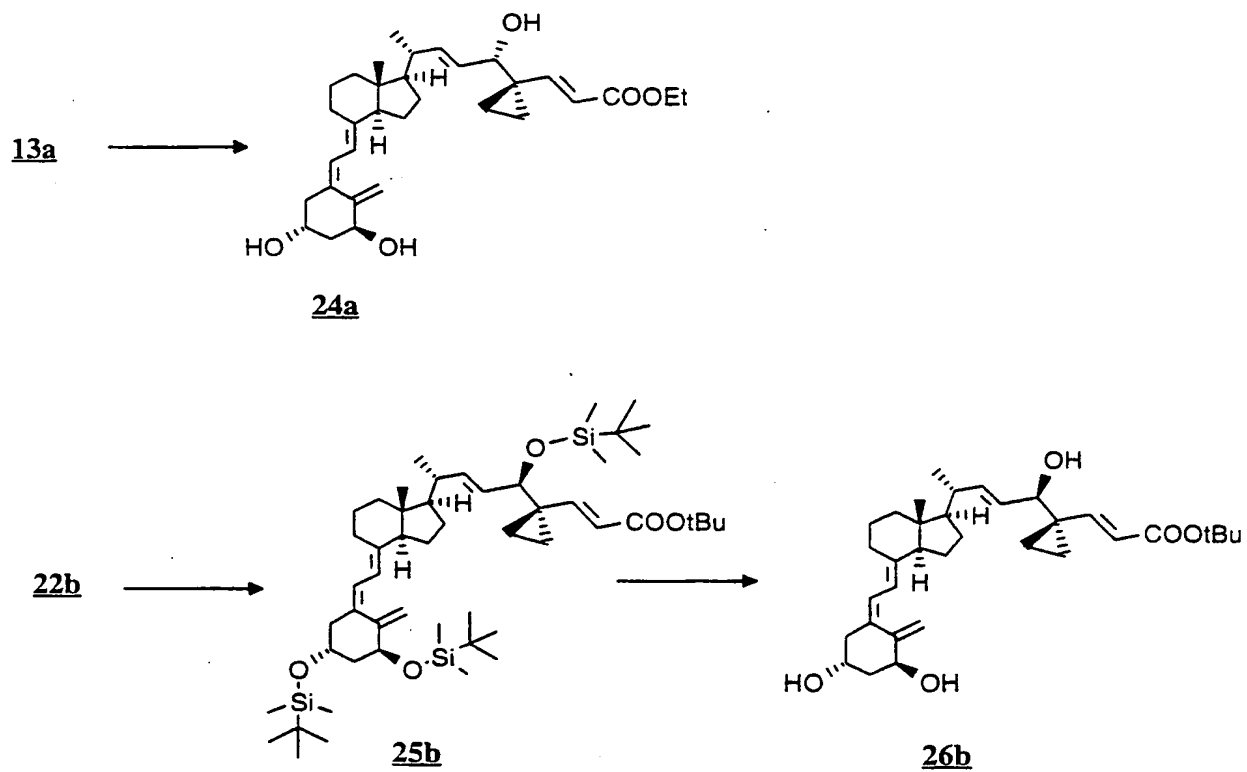
^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta=0,57$ ppm (s, 3H); 0,97 (m, 2H); 1,05 (d, 3H); 1,20 (m, 2H); 1,88 (d, 3H); 3,50 (m, 1H); 4,10 (m, 1H); 4,23 (m, 1H); 4,43 (m, 1H); 5,00 (brs, 1H); 5,32 (brs, 1H); 5,42 (dd, 1H); 5,53 (dd, 1H); 5,92 (d, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,18 (m, 1H); 6,38 (d, 1H); 7,30 (dd, 1H)



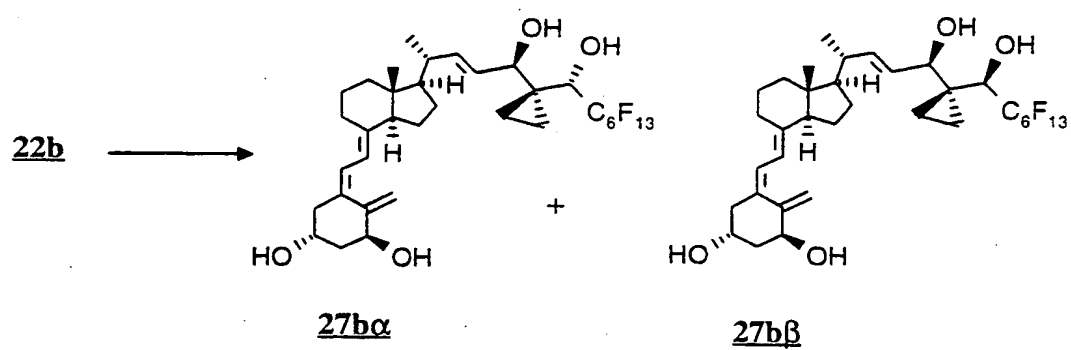
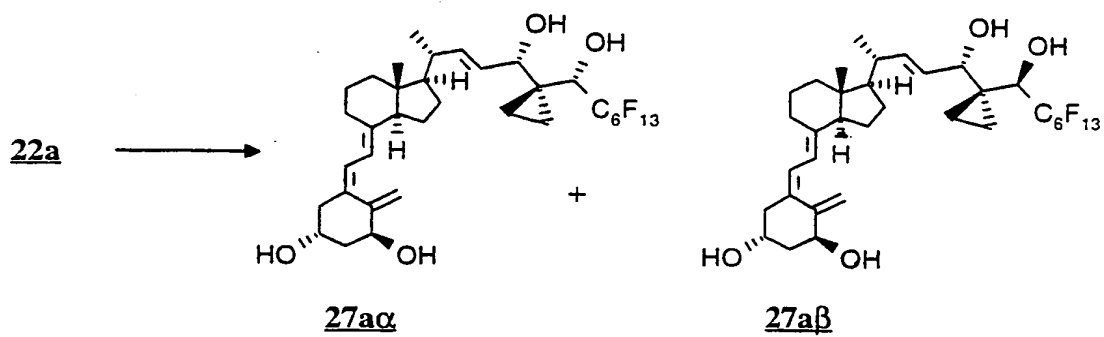


84

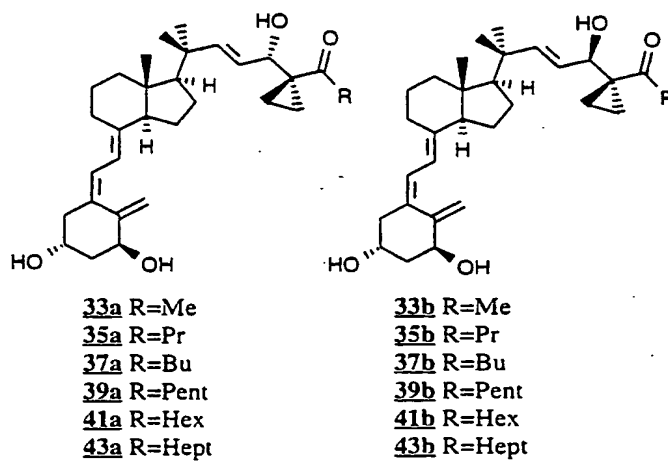
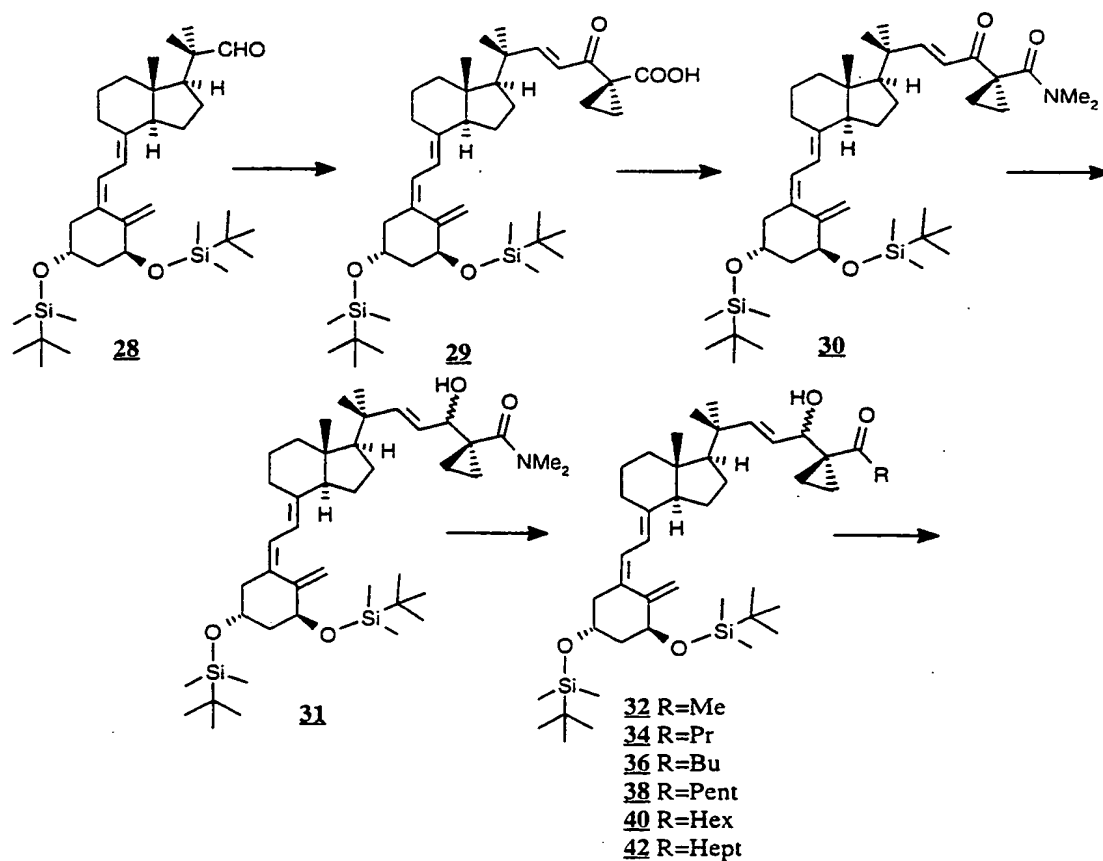




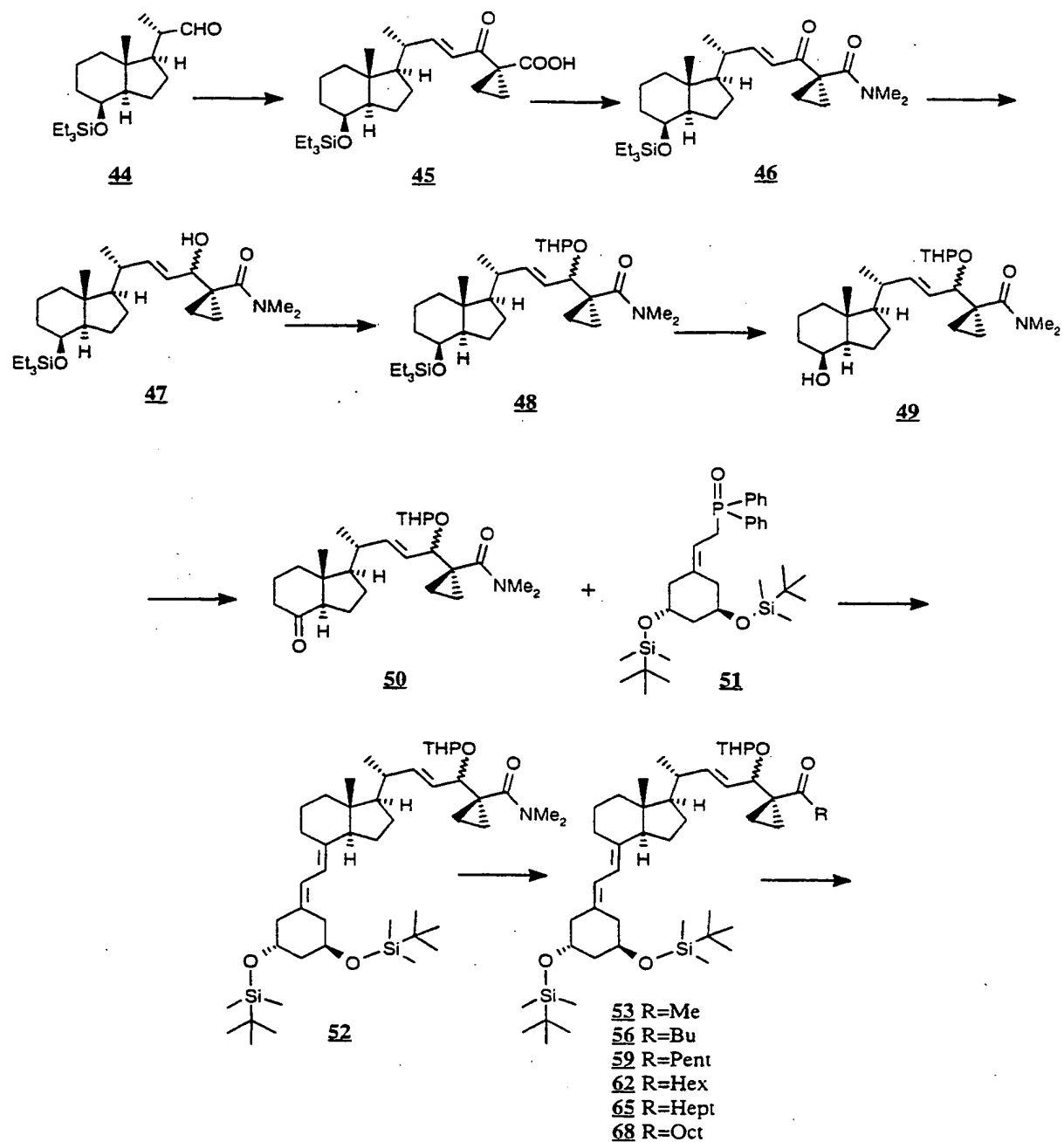
86



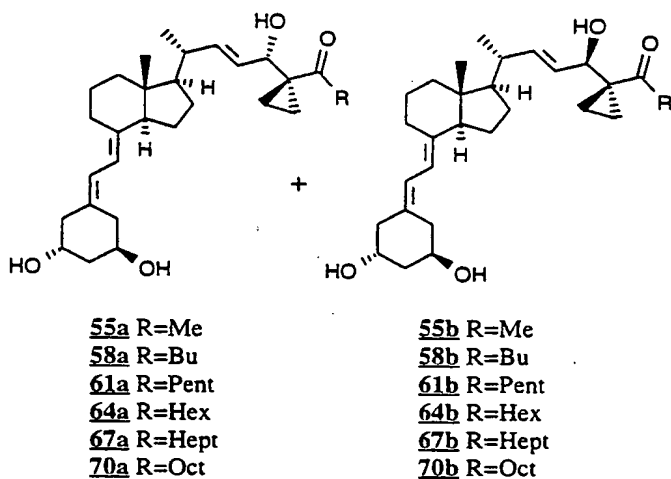
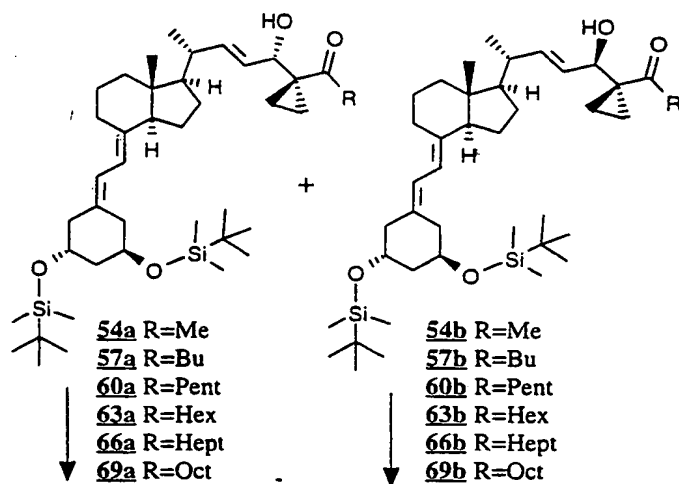
87



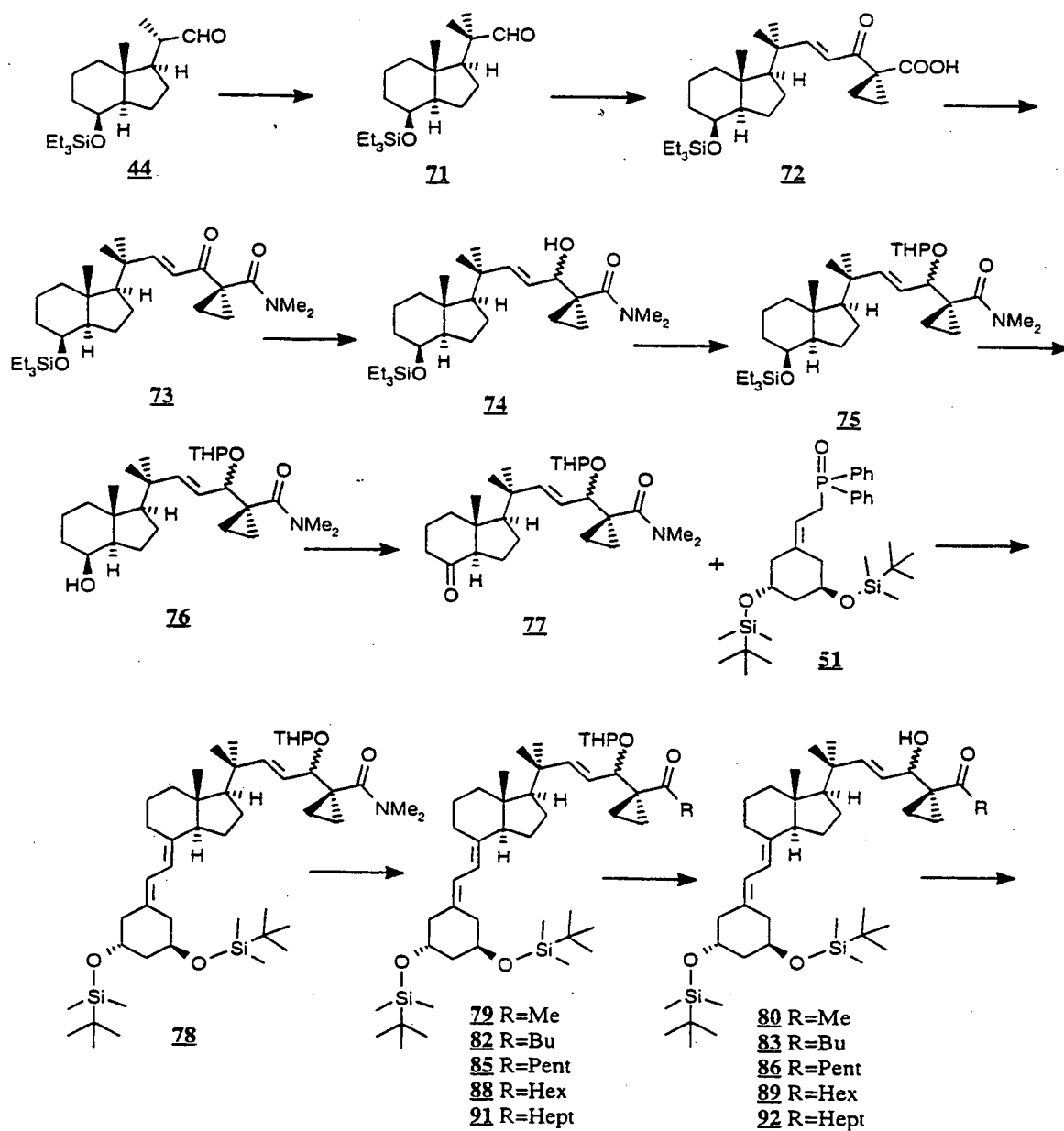
88



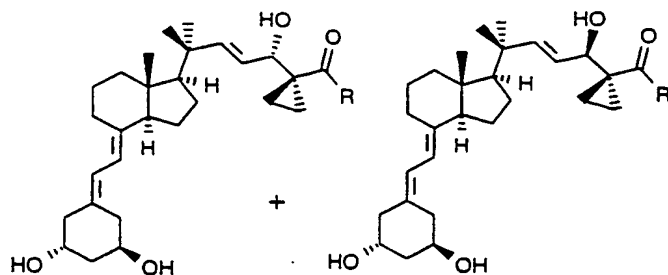
89



90

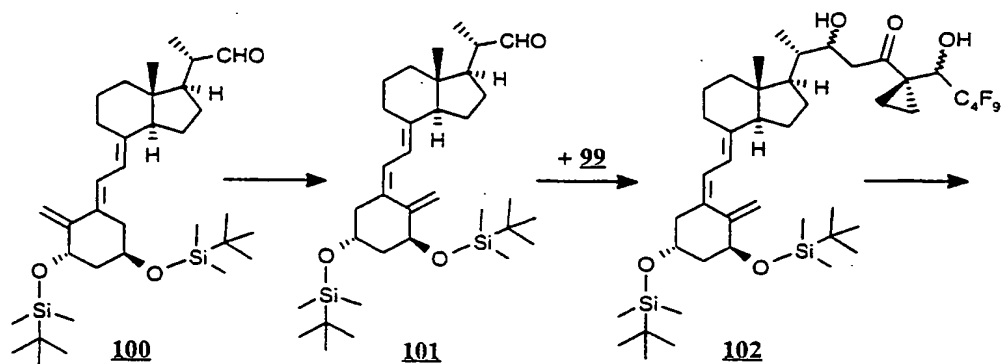
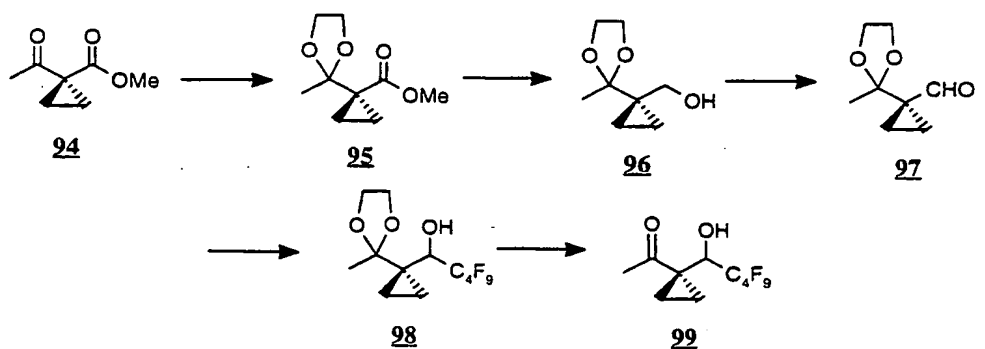


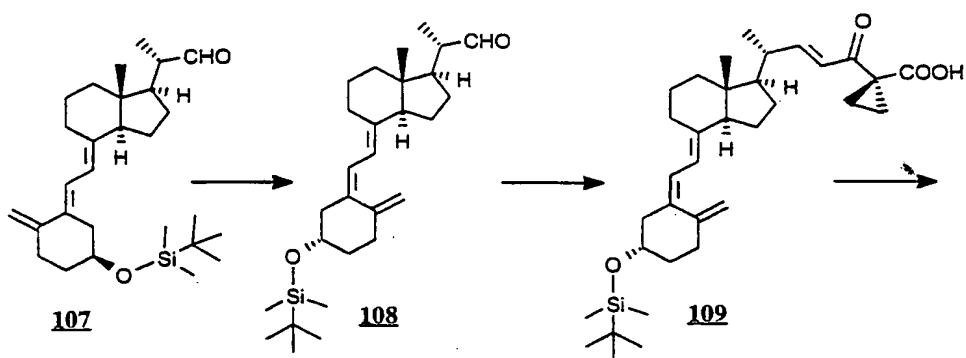
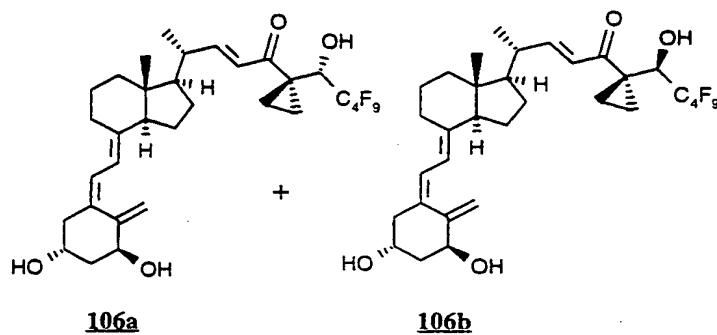
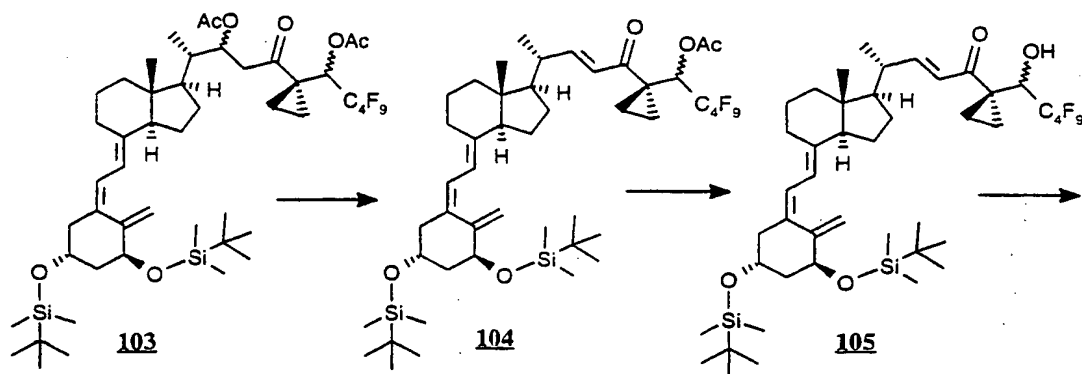
91



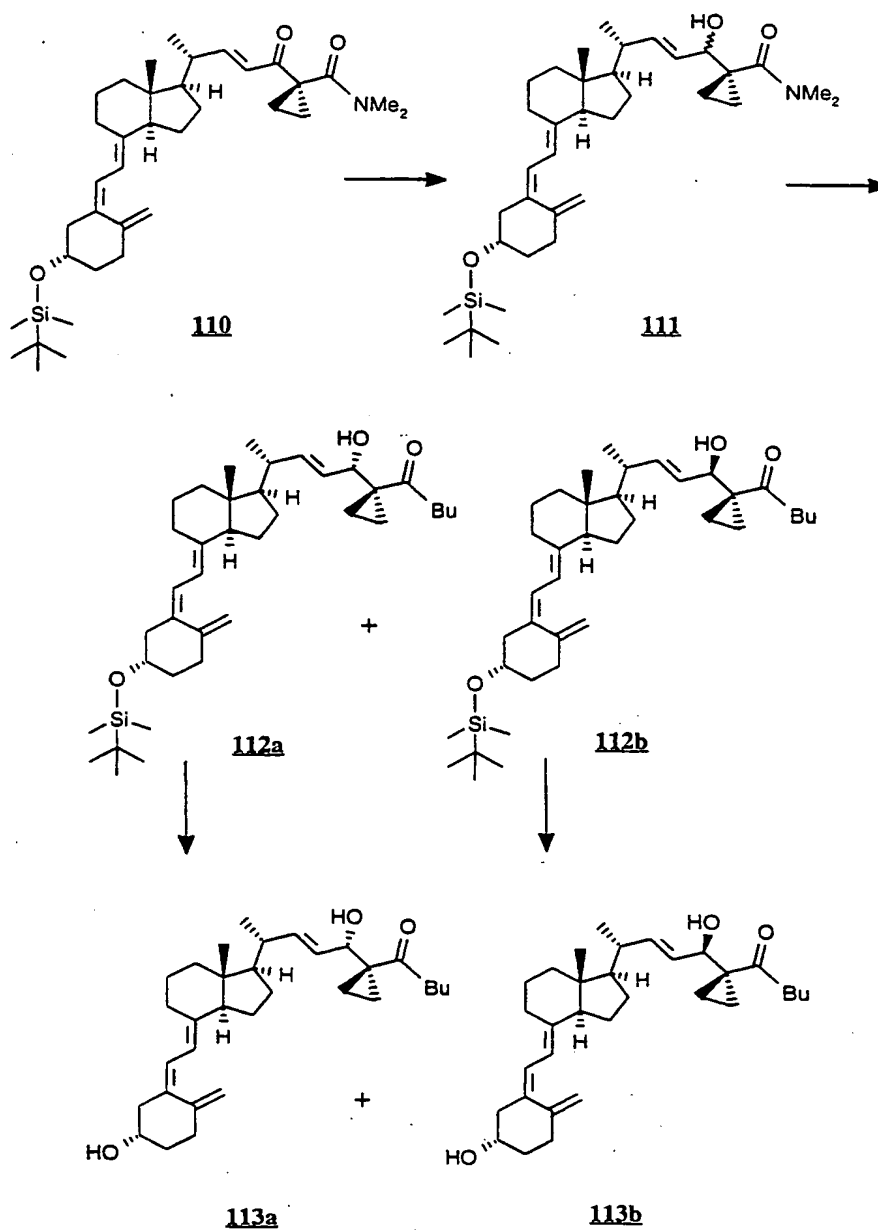
81a R=Me
84a R=Bu
87a R=Pent
90a R=Hex
93a R=Hept

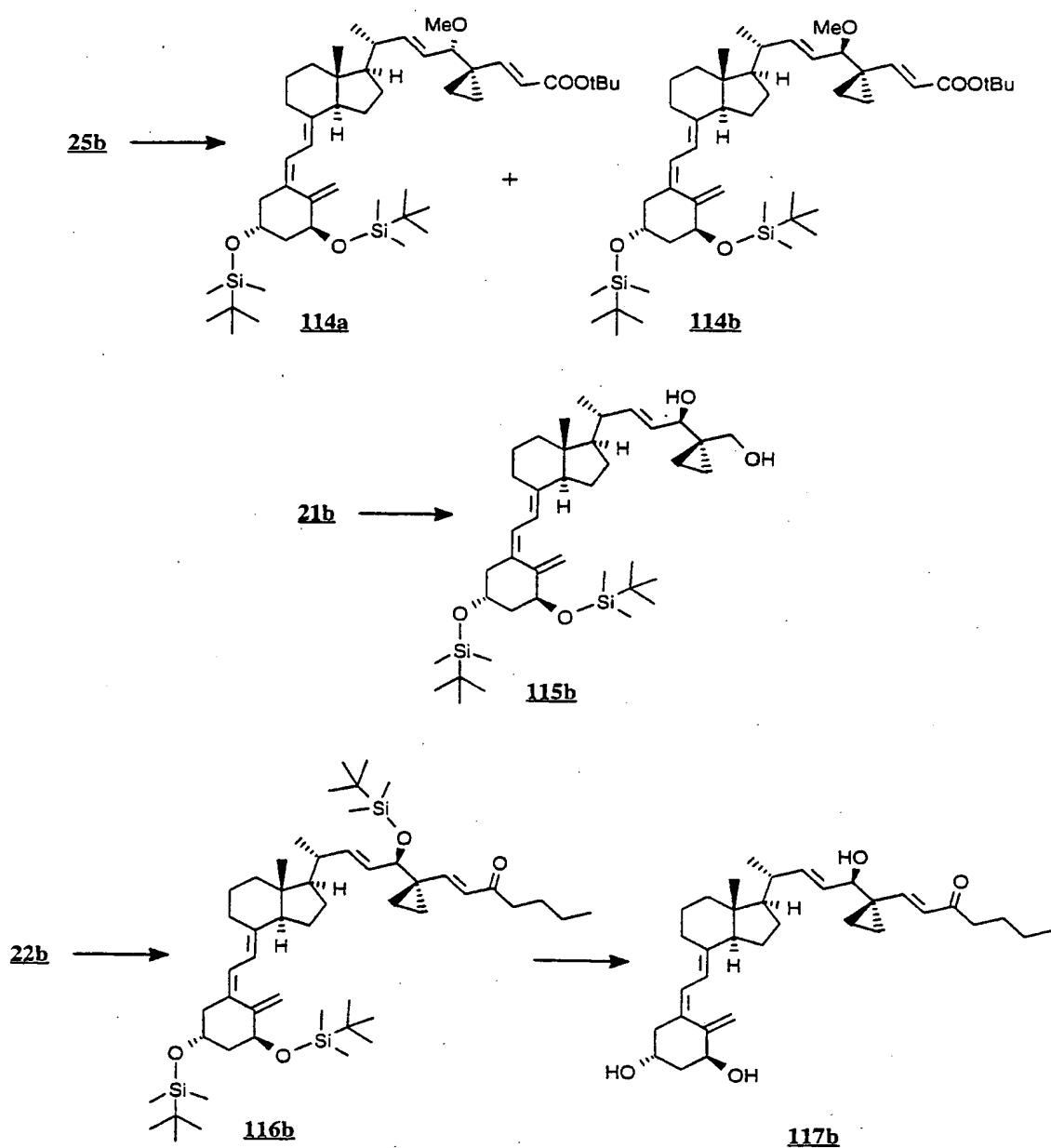
81b R=Me
84b R=Bu
87b R=Pent
90b R=Hex
93b R=Hept

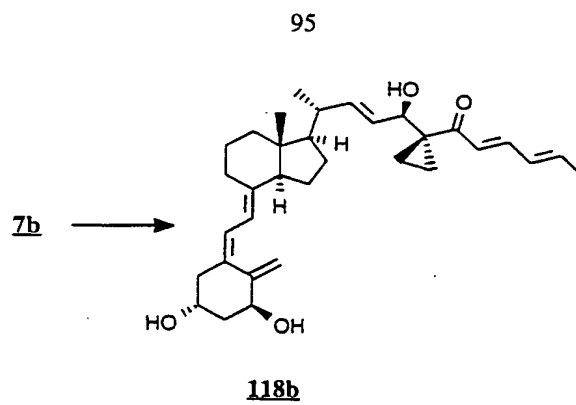




93

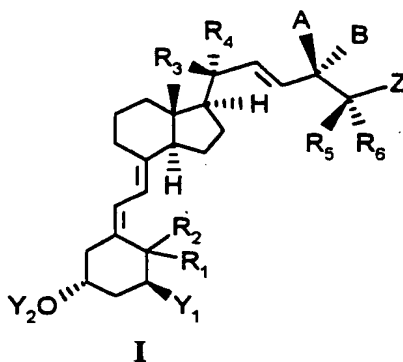






PATENTANSPRÜCHE

1. Vitamin D-Derivate mit Substituenten an C-25 der allgemeinen Formel I,



worin

Y₁ ein Wasserstoffatom, eine Hydroxylgruppe, eine Alkanoyloxygruppe mit 1 bis 12 C-Atomen oder eine Aroyloxygruppe,

Y₂ ein Wasserstoffatom oder eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 12 C-Atomen oder eine Aroylgruppe,

R₁ und R₂ je ein Wasserstoffatom oder gemeinsam eine exocyclische Methylengruppe,

R₃ und R₄ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Chlor- oder Fluoratom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, gemeinsam eine Methylengruppe oder gemeinsam mit dem quartären Kohlenstoffatom 20 einen 3-7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen Ring,

A und B gemeinsam eine Ketogruppe oder A eine Gruppe OR' und B ein Wasserstoffatom oder B eine Gruppe OR' und A ein Wasserstoffatom, wobei R' ein Wasserstoffatom oder eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte Alkanoylgruppe mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen oder eine Aroylgruppe ist,

R₅ und R₆ gleichzeitig je ein Wasserstoffatom, ein Chlor- oder Fluoratom, eine Trifluormethylgruppe, einen gerad- oder verzweigt-kettigen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder R₅ und R₆ gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom 25 einen 3-7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen Ring und Z einen gerad- oder verzweigt-kettigen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, der auch carbo- oder heterocyclische

Struktur oder Partialstruktur haben kann und an beliebigen Positionen Ketogruppen, Hydroxygruppen (α - oder β -ständig), die ihrerseits verethert oder verestert sein können, Aminogruppen, Halogenatome oder Carbonsäureester oder -amideinheiten aufweisen kann und durch eine Carbonylgruppe, eine Hydroxymethylengruppe oder eine Ethendiyl-Einheit (*E*- oder *Z*-Geometrie) mit dem Kohlenstoffatom 25 verknüpft ist.

2. Vitamin D-Derivate nach Anspruch 1,

(5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*,24*R*)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*,24*S*)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*,24*R*)-25-Acetyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*,24*S*)-25-Acetyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*,24*R*)-25-(1-Oxopropyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*,24*S*)-25-(1-Oxopropyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*,24*R*)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*,24*S*)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*,24*R*)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*,24*S*)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*,24*R*)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5*Z*,7*E*,22*E*)-(1*S*,3*R*,24*S*)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxo-octyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxo-octyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxononyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxononyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Benzoyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Benzoyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(2-Furanylcarbonyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(2-Furanylcarbonyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(2,2-Dimethyl-1-oxopropyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(2,2-Dimethyl-1-oxopropyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(2-Pyridinylcarbonyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(2-Pyridinylcarbonyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxo-2-hexenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxo-2-hexenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxo-2-hexinyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol
(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxo-2-hexinyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(Cyclopropylcarbonyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol
 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(Cyclopropylcarbonyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol
 [5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(3-Ethoxy-3-oxo-1-propenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol
 [5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-(3-Ethoxy-3-oxo-1-propenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol
 [5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-[3-(1,1-Dimethylethoxy)-3-oxo-1-propenyl]-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol
 [5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-[3-(1,1-Dimethylethoxy)-3-oxo-1-propenyl]-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol
 [5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(3-Propoxy-3-oxo-1-propenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol
 [5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-(3-Propoxy-3-oxo-1-propenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol
 [5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(3-Butoxy-3-oxo-1-propenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol
 [5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-(3-Butoxy-3-oxo-1-propenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol
 (5Z,7E,22E)-[1S,3R,24S,25(S)]-25-(1-Hydroxy-2,2,3,3,4,4,5,5,5-nonafluoropentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol
 (5Z,7E,22E)-[1S,3R,24S,25(R)]-25-(1-Hydroxy-2,2,3,3,4,4,5,5,5-nonafluoropentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol
 (5Z,7E,22E)-[1S,3R,24R,25(S)]-25-(1-Hydroxy-2,2,3,3,4,4,5,5,5-nonafluoropentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol
 (5Z,7E,22E)-[1S,3R,24R,25(R)]-25-(1-Hydroxy-2,2,3,3,4,4,5,5,5-nonafluoropentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol
 (5Z,7E,22E)-[1S,3R,24S,25(S)]-25-(1-Hydroxy-2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,7-tridecafluorheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol
 (5Z,7E,22E)-[1S,3R,24S,25(R)]-25-(1-Hydroxy-2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,7-tridecafluorheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-[1S,3R,24R,25(S)]-25-(1-Hydroxy-2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,7-tridecafluorheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-[1S,3R,24R,25(R)]-25-(1-Hydroxy-2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,7-tridecafluorheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(Trifluoracetyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(Trifluoracetyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(Perfluorethylcarbonyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(Perfluorethylcarbonyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(Perfluorpropylcarbonyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(Perfluorpropylcarbonyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(Perfluorbutylcarbonyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(Perfluorbutylcarbonyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(Perfluorpentylcarbonyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(Perfluorpentylcarbonyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-(Perfluorhexylcarbonyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-(Perfluorhexylcarbonyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Acetyl-20-methyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Acetyl-20-methyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-20-Methyl-25-(1-oxopropyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-20-Methyl-25-(1-oxopropyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-20-Methyl-25-(1-oxobutyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-20-Methyl-25-(1-oxobutyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-20-Methyl-25-(1-oxopentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-20-Methyl-25-(1-oxopentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-20-Methyl-25-(1-oxohexyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-20-Methyl-25-(1-oxohexyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-20-Methyl-25-(1-oxoheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-20-Methyl-25-(1-oxoheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-20-Methyl-25-(1-oxooctyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-20-Methyl-25-(1-oxooctyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-20-Methyl-25-(1-oxononyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-20-Methyl-25-(1-oxononyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24R)-25-Acetyl-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24S)-25-Acetyl-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24R)-25-(1-Oxopropyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24S)-25-(1-Oxopropyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24R)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24S)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24R)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24S)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24R)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24S)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24R)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24S)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24R)-25-(1-Oxo-octyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24S)-25-(1-Oxo-octyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24R)-25-(1-Oxononyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24S)-25-(1-Oxononyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24R)-25-Acetyl-20-methyl-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24S)-25-Acetyl-20-methyl-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24R)-20-Methyl-25-(1-oxopropyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24S)-20-Methyl-25-(1-oxopropyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24R)-20-Methyl-25-(1-oxobutyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24S)-20-Methyl-25-(1-oxobutyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24R)-20-Methyl-25-(1-oxopentyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24S)-20-Methyl-25-(1-oxopentyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24R)-20-Methyl-25-(1-oxohexyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24S)-20-Methyl-25-(1-oxohexyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24R)-20-Methyl-25-(1-oxoheptyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24S)-20-Methyl-25-(1-oxoheptyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24R)-20-Methyl-25-(1-oxooctyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24S)-20-Methyl-25-(1-oxooctyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24R)-20-Methyl-25-(1-oxononyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(7E,22E)-(1R,3R,24S)-20-Methyl-25-(1-oxononyl)-26,27-cyclo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,22-trien-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-[1S,3R,25(R)]-1,3-Dihydroxy-25-(1-hydroxy-2,2,3,3,4,4,5,5,5-nonafluoropentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-on

(5Z,7E,22E)-[1S,3R,25(S)]-1,3-Dihydroxy-25-(1-hydroxy-2,2,3,3,4,4,5,5,5-nonafluoropentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-on

(5Z,7E,22E)-[1S,3R,25(R)]-1,3-Dihydroxy-25-(1-hydroxy-2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,7-tridecafluorheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-on

(5Z,7E,22E)-[1S,3R,25(S)]-1,3-Dihydroxy-25-(1-hydroxy-2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,7-tridecafluorheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-on

(5Z,7E,22E)-(3S,24R)-25-Acetyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-3,24-diol

(5Z,7E,22E)-(3S,24S)-25-Acetyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-3,24-diol

(5Z,7E,22E)-(3S,24R)-25-(1-Oxopropyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-3,24-diol

(5Z,7E,22E)-(3S,24S)-25-(1-Oxopropyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-3,24-diol

(5Z,7E,22E)-(3S,24R)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-3,24-diol

(5Z,7E,22E)-(3S,24S)-25-(1-Oxobutyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-3,24-diol

(5Z,7E,22E)-(3S,24R)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-3,24-diol

(5Z,7E,22E)-(3S,24S)-25-(1-Oxopentyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-3,24-diol

(5Z,7E,22E)-(3S,24R)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-3,24-diol

(5Z,7E,22E)-(3S,24S)-25-(1-Oxohexyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-3,24-diol

(5Z,7E,22E)-(3S,24R)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-3,24-diol

(5Z,7E,22E)-(3S,24S)-25-(1-Oxoheptyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-3,24-diol

(5Z,7E,22E)-(3S,24R)-25-(1-Oxo-octyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-3,24-diol

(5Z,7E,22E)-(3S,24S)-25-(1-Oxo-octyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-3,24-diol

(5Z,7E,22E)-(3S,24R)-25-(1-Oxononyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-3,24-diol

(5Z,7E,22E)-(3S,24S)-25-(1-Oxononyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-3,24-diol

[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-[3-(1,1-Dimethylethoxy)-3-oxo-1-propenyl]-24-methoxy-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3diol

[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-[3-(1,1-Dimethylethoxy)-3-oxo-1-propenyl]-24-methoxy-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3diol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-25-Hydroxymethyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-25-Hydroxymethyl-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

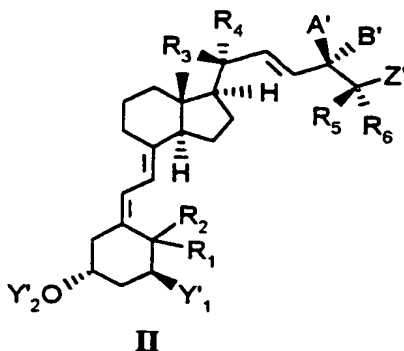
[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24R)-25-(3-Oxo-1-heptenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

[5Z,7E,22E,25(E)]-(1S,3R,24S)-25-(3-Oxo-1-heptenyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

[5Z,7E,22E,25(E,E)]-(1S,3R,24R)-25-(1-Oxo-2,4-hexadienyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

[5Z,7E,22E,25(E,E)]-(1S,3R,24S)-25-(1-Oxo-2,4-hexadienyl)-26,27-cyclo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol

3. Verfahren zur Herstellung der Vitamin D-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 und 2, worin eine Verbindung der allgemeinen Formel II,



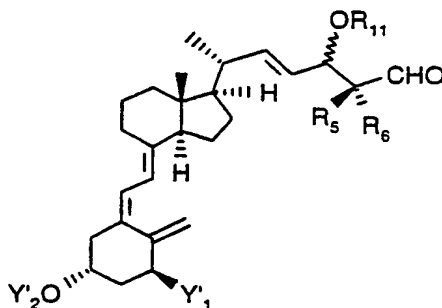
worin Y'_1 ein Wasserstoffatom oder eine geschützte Hydroxygruppe und Y'_2 eine Hydroxyschutzgruppe,

A' und B' gemeinsam eine Ketogruppe oder einer der beiden Substituenten eine gegebenenfalls geschützte Hydroxygruppe und der andere ein Wasserstoffatom,

Z' analoge Bedeutung wie Z hat oder gegebenenfalls schutzgruppentragende Substituenten aufweisen, bedeuten,

durch gleichzeitige oder sukzessive Abspaltung der Hydroxyschutzgruppen und gegebenenfalls durch partielle, sukzessive oder vollständige Veresterung der freien Hydroxygruppen umgesetzt wird.

4. Zwischenprodukte der allgemeinen Formel XII



XII

worin

Y'_1 , Y'_2 , R_5 und R_6 die in Anspruch 3 genannten Bedeutungen haben und

R_{11} eine säurelabile Schutzgruppe analog Y'_1 oder Y'_2 oder die Tetrahydropyranyl-,

Tetrahydrofuranyl-, Ethoxyethylen-, Methoxymethyl- oder Methoxyethoxymethylgruppe bedeutet.

5. Verwendung der Vitamin D-Derivate der allgemeinen Formel I zur Herstellung von Arzneimitteln.
6. Verwendung der Arzneimittel nach Anspruch 5 zur Therapie von hyperproliferativen Hauterkrankungen (Psoriasis, Akne, Ichthyosis) sowie Tumorerkrankungen und Präkanzerosen (z. B. Darmtumoren, Mammakarzinom, Lungentumoren, Prostatakarzinom, Leukämien, T-Zell-Lymphome, aktinische Keratosen, Ceonixdysplasien, weiterhin

Autoimmunerkrankungen (z. B. multiple Sklerose, Diabetes mellitus Typ I, Myastenia gravis, Lupus erythematoses), Abstoßungsreaktionen bei autologen, allogenen oder xenogenen Transplantaten sowie AIDS, daneben ist der therapeutische Einsatz bei atopischer Haut oder Wundheilung möglich sowie der Therapie von sekundären Hyperparathyroidismus, renaler Osteodystrophie sowie seniler und postmenopausaler Osteoporose und der Therapie von degenerativen Erkrankungen des peripheren und zentralen Nervensystems (z. B. der Alzheimerschen Krankheit und der amyotrophen Lateralsklerose).

7. Verwendung der Arzneimittel nach Anspruch 5 zur Therapie von Hypercalcämien (Hypervitaminose D, Intoxikation mit Calcitriol oder dessen Analoga) oder granulomatiösen Erkrankungen (Sarkoidose, Tuberkulose) sowie paraneoplastischer Hypercalcämien (z. B. osteolytische Metastasen und Tumore mit erhöhter Synthese von Parathormon-related peptide) und Hypercalcämie bei Hyperparathyroidismus und zur Fertilitätskontrolle oder als Immunstimulantien sowie bei Hirsutismus und zur Therapie und Prophylaxe der Arteriosklerose, sowie zur Therapie von entzündlichen Erkrankungen (rheumatische Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und granulomatöse Erkrankungen).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PC, EP 96/01788

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07C401/00 A61K31/59

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|---|-----------------------|
| Y | WO,A,94 07853 (SCHERING AG) 14 April 1994 see the whole document | 1-5 |
| Y | PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, vol. 84, no. 9, 1987, WASHINGTON US, pages 2610-2614, XP002009787 V. OSTREM ET AL: "24- and 26-Homo-1,25-dihydroxyvitamin D3: Preferential Activity in Inducing Differentiation of Human Leukemia Cells HL-60 "In Vitro" see page 2613, column 2 | 1-5 |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 July 1996

Date of mailing of the international search report

30.08.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Watchorn, P

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Remark: Although claims 6 and 7 refer to a process for treating the human/animal body, the search was carried out and was based on the claimed effects of the compounds.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT, EP 96/01788

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO-A-9407853 | 14-04-94 | DE-A- 4234382 | 07-04-94 |
| | | DE-A- 4317415 | 24-11-94 |
| | | AU-B- 5177193 | 26-04-94 |
| | | CN-A- 1094034 | 26-10-94 |
| | | CZ-A- 9500873 | 18-10-95 |
| | | EP-A- 0663902 | 26-07-95 |
| | | FI-A- 951614 | 05-04-95 |
| | | HU-A- 70562 | 30-10-95 |
| | | JP-T- 8501784 | 27-02-96 |
| | | NO-A- 951318 | 02-06-95 |
| | | NZ-A- 256862 | 26-03-96 |
| | | PL-A- 308260 | 24-07-95 |
| | | SK-A- 45895 | 09-08-95 |
| | | ZA-A- 9307421 | 23-05-94 |
| ----- | | | |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PC 96/01788

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07C401/00 A61K31/59

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07C A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| Y | WO,A,94 07853 (SCHERING AG) 14.April 1994 siehe das ganze Dokument --- | 1-5 |
| Y | PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, Bd. 84, Nr. 9, 1987, WASHINGTON US, Seiten 2610-2614, XP002009787 V. OSTREM ET AL: "24- and 26-Homo-1,25-dihydroxyvitamin D3: Preferential Activity in Inducing Differentiation of Human Leukemia Cells HL-60 "In Vitro" siehe Seite 2613, Spalte 2 ----- | 1-5 |



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

31. Juli 1996

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

30.08.96

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Watchorn, P

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Bemerkung: Obwohl die Ansprüche 6 und 7 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindungen.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die der Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PC 96/01788

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|---|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO-A-9407853 | 14-04-94 | DE-A- 4234382 | 07-04-94 |
| | | DE-A- 4317415 | 24-11-94 |
| | | AU-B- 5177193 | 26-04-94 |
| | | CN-A- 1094034 | 26-10-94 |
| | | CZ-A- 9500873 | 18-10-95 |
| | | EP-A- 0663902 | 26-07-95 |
| | | FI-A- 951614 | 05-04-95 |
| | | HU-A- 70562 | 30-10-95 |
| | | JP-T- 8501784 | 27-02-96 |
| | | NO-A- 951318 | 02-06-95 |
| | | NZ-A- 256862 | 26-03-96 |
| | | PL-A- 308260 | 24-07-95 |
| | | SK-A- 45895 | 09-08-95 |
| | | ZA-A- 9307421 | 23-05-94 |
| ----- | | | |

